Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Note réglementaire

REG2000-14

Krésoxim-méthyl de qualité technique
Fongicide Sovran[MD]

La matière active krésoxim-méthyl et la préparation commerciale fongicide Sovran[MD] qui contient du krésoxim-méthyl pour lutter contre la tavelure de la pomme et l'oïdium (ou blanc) dans les vergers de pommiers au Canada ont obtenu une homologation provisoire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Cette note réglementaire présente un résumé des données évaluées et explique la décision réglementaire concernant ces produits.

(also available in English)

Le 20 octobre 2000

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation provisoire au fongicide Sovran[MD], mis au point par la BASF Corp. dont l'utilisation est prévue dans les vergers de pommiers. Ce fongicide à base de krésoxim-méthyl est efficace pour lutter contre la tavelure de la pomme et l'oïdium (ou blanc). Il sera vendu et utilisé pour la première fois au Canada à la saison 2000.

Les organismes de réglementation et les établissements de recherche peuvent obtenir les données relatives aux méthodes d'analyse des résidus du krésoxim-méthyl dans divers milieux environnementaux en s'adressant à l'ARLA.

La BASF Corp. mènera des études supplémentaires sur l'impact environnemental et l'exposition accidentelle. Il s'agit là des conditions inhérentes à l'homologation provisoire. Suite à l'examen de ces nouvelles données, l'ARLA fera paraître un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision réglementaire finale concernant l'homologation complète.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette 1
- 1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
- 1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 2
- 1.3 Classification et étiquetage 3
  - 1.3.1 Krésoxim-méthyl de qualité technique 3
  - 1.3.2 Fongicide Sovran[MD] (48,4 % de krésoxim-méthyl), préparation commerciale 3

2.0 Méthodes d'analyse 3
- 2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que produite 3
- 2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
  - 2.2.1 Utilisation de la méthode d'analyse pour plusieurs résidus 4
  - 2.2.2 Méthode d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux 4
  - 2.2.3 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux 5
  - 2.2.4 Méthodologie analytique pour substrats environnementaux 6

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 6
- 3.1 Résumé toxicologique intégré 6
- 3.2 Détermination de la dose journalière admissible 9
  - 3.2.1 Effets toxicologiques non cancérigènes 9
  - 3.2.2 Effets toxicologiques cancérigènes 9
- 3.3 Dose aiguë de référence 10
- 3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle 10
- 3.5 Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 11
  - 3.5.1 Évaluation de l'exposition de l'opérateur 11
  - 3.5.2 Travailleurs 12

4.0 Résumé intégré sur la chimie des résidus dans les aliments (voir tableaux récapitulatifs à l'annexe II) 13

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 18
- 5.1 Résumé du comportement et du devenir du krésoxim-méthyl dans l'environnement 18
  - 5.1.1 Transformation 18
  - 5.1.2 Mobilité 18
  - 5.1.3 Produits de transformation 19

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement 19
5.2.1 Sol 19
5.2.2 Eau 20
5.2.3 Végétation 21

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 21
6.1 Espèces terrestres 21
6.2 Espèces aquatiques 21
6.3 Évaluation du risque environnemental 22
6.4 Mesures d'atténuation 22
6.5 Données manquantes et clarifications 22
6.6 Références 23

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité 23
7.1 Efficacité contre la tavelure du pommier causée par *Venturia inaequalis* 23
7.1.1 Applications préventives de krésoxim-méthyl 24
7.1.2 Applications curatives de krésoxim-méthyl 25
7.2 Efficacité contre le blanc du pommier causé par *Podosphaera leucotricha* 25
7.3 Renseignements sur l'acquisition effective ou potentielle de la résistance 26

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 27

9.0 Décision réglementaire 28

Liste des abréviations 31

Annexe I Tableau récapitulatif des études toxicologiques 33

Annexe II Nature des résidus de krésoxim-méthyl dans les animaux et les végétaux 39

Annexe III Tableaux récapitulatifs des évaluations environnementales 45
Tableau 1 Résumé sur les données de transformation et de mobilité pour le krésoxim-méthyl et la préparation commerciale 45
Tableau 2 Résumé des données de transformation et de mobilité pour le principal produit de transformation, BF 490-1 46
Tableau 3 Concentrations environnementales prévues (mg m. a./kg de masse sèche) de krésoxim-méthyl sur les sources alimentaires et dans le régime alimentaire de l'avifaune et des mammifères immédiatement après quatre applications à la dose maximale canadienne de l'étiquette, soit 0,225 kg m. a./ha (pas de transformation) 47
Tableau 4 Résumé des effets du krésoxim-méthyl sur les espèces terrestres non ciblées 48
Tableau 5 Résumé des effets du krésoxim-méthyl sur les espèces aquatiques non ciblées 50
Tableau 6 Résumé de l'évaluation du risque pour les espèces terrestres non ciblées 51

Tableau 7 Résumé de l'évaluation du risque pour les espèces aquatiques non ciblées 52
Références pour l'annexe III 52

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette

Le krésoxim-méthyl est un fongicide de la famille des strobilurines. Il inhibe la respiration mitochondriale en bloquant le transfert d'électrons au niveau du complexe bc_1 chez les champignons. L'effet protecteur est dû à l'inhibition à la fois de la germination des spores et de l'infection de l'hôte. Les effets curatifs et éradicatifs sont le résultat de l'inhibition par le krésoxim-méthyl de la croissance mycélienne et de la sporulation.

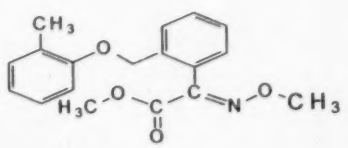
La préparation commerciale Sovran[MD] est un fongicide foliaire utilisé pour supprimer la tavelure et l'oïdium (ou blanc) du pommier. Elle permet de supprimer à un coût commercialement acceptable la tavelure et le blanc lorsqu'elle est appliquée respectivement à une dose de 90–180 g de matière active (m. a.) par hectare (ha) et de 120–225 g m. a./ha. On recommande au maximum quatre applications par saison.

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Matière active	Krésoxim-méthyl
Utilité	Fongicide
Nom chimique (Union internationale de chimie pure et appliquée)	(*E*)-2-méthoxyimino-2-[2-(*o*-tolyloxyméthyle)phényl] acétate de méthyle
Nom chimique (Chemical Abstracts Service [CAS])	α-(methoxyimino)-2-[(2-methylphenoxy)methyl] benzeneacetic acid methyl ester
Numéro CAS	143390-89-0
Pureté nominale de la m. a.	94,0 %

Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre

La matière active de qualité technique (MAQT) ne renferme pas de microcontaminants toxiques figurant sur la liste de substances toxiques de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

Formule moléculaire	$C_{18}H_{19}NO_4$
Masse moléculaire	313,36
Formule développée	

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Tableau 1.1 Produit technique : krésoxim-méthyl

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Matière active pure (MAP) : cristaux blancs MAQT : poudre brun clair	
Odeur	Inodore	
Température ou plage de fusion	MAP : 97,2–101,7 °C MAQT : 98–100 °C	
Densité	MAP : 1,258 g/cm^3 à 20 °C	
Pression de vapeur	MAQT : $2,3 \times 10^{-6}$ Pa à 20 °C (par extrapolation)	La matière active est relativement non volatile
Constante de la loi d'Henry	$3,6 \times 10^{-4}$ Pa·m^3·mole^{-1}	Ne se volatilise pas à partir d'un sol humide ou de la surface de l'eau
UV et spectre visible à 26 °C	λ_{max} à 204 nanomètres (nm), pas d'absorption à $\lambda > 350$ nm	Phototransformation minimale prévue
Solubilité dans l'eau à 20 °C	MAP : 2,00 ± 0,08 mg/L	Faible solubilité
Solubilité (g/100 mL) dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité *n*-heptane 0,172 toluène 11,1 CH_2Cl_2 93,9 méthanol 1,46 acétone 2,17 acétate d'éthyle 12,3 acétonitrile 16,6 propan-2-ol 0,480	
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{ow})	log K_{ow} = 3,4 ± 0,02	Potentiel de bioaccumulation
Constante de dissociation (pK_a)	Aucune valeur pour pK_a à pH 2–12	Ne se dissocie pas
Propriétés oxydantes	Stable à 54 °C pendant 14 jours. Le composé ne renferme aucune fraction possédant un pouvoir oxydant	
Stabilité à l'entreposage	Sans objet pour le produit technique	

Tableau 1.2 Préparation commerciale : Sovran[MD], fongicide (aussi appelée Sovran dans le présent document)

Propriétés	Résultats
État physique	Poudre granulaire
Type de formulation	Granulés mouillables
Garantie	50 %

1.3 Classification et étiquetage

1.3.1 Krésoxim-méthyl de qualité technique

Le krésoxim-méthyl exerce une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée et respiratoire (inhalation). Il est légèrement irritant pour les yeux, mais non irritant et non sensibilisant pour la peau.

Compte tenu des résultats obtenus avec les essais de toxicité aiguë, on exige que les mots « Attention irritant pour les yeux » figurent dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la MAQT.

1.3.2 Fongicide Sovran[MD] (48,4 % de krésoxim-méthyl), préparation commerciale

On considère que le fongicide Sovran (48,4 % de krésoxim-méthyl) exerce une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée ou respiratoire. Il est légèrement irritant pour les yeux, mais non irritant et non sensibilisant pour la peau. Aucun des composés inertes de la préparation ne figure sur la liste des composés inertes de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis préoccupants du point de vue toxicologique (tous sont sur la liste 4B).

Compte tenu des résultats produits par les essais de toxicité aiguë avec la préparation commerciale Sovran, on exige que les mots « Attention irritant pour les yeux » figurent dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de cette préparation.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que produite

Une méthode employant la chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inversée a été utilisée pour analyser la matière active et les impuretés significatives (teneur $\geq$ 0,1 %) dans le produit de qualité technique. La méthode a une spécificité, une linéarité, une fidélité et une justesse jugées satisfaisantes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode employant la chromatographie gazeuse (CG) à capillaire isotherme a servi à analyser la matière active dans la formulation. La méthode a une spécificité, une linéarité, une fidélité et une justesse jugées satisfaisantes.

2.2.1 Utilisation de la méthode d'analyse pour plusieurs résidus

La méthode existante d'analyse de plusieurs résidus (MAPR) s'est révélée appropriée à l'analyse des résidus de krésoxim-méthyl et de ses métabolites dans des matrices adipeuses (boeuf haché) et non adipeuses (raisins). Étant donné que la MAPR analyse tous les constituants du résidu préoccupant (RP) dans les denrées tant végétales qu'animales, elle peut être considérée comme méthode unique pour vérifier si la loi est bien observée, comparativement aux méthodes qui sont différentes pour les matrices végétales (350/3-US) et pour les matrices animales (354/1-US et 354/2) (voir sections 2.3.2 et 2.3.3). Contrairement à la méthode 350/3-US, la MAPR analyse aussi séparément le composé initial et le métabolite 490M1. Les méthodes 350/3-US et 354/1-US ont aussi été acceptées comme méthodes pour vérifier si la loi est bien observée, mais non la méthode 354/2. La MAPR présentée est donc la seule méthode actuellement acceptée pour vérifier si la loi est bien observée dans le cas des viandes et de leurs sous-produits.

2.2.2 Méthode d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir des études sur le métabolisme dans la pomme, le RP a été défini comme étant le composé initial (krésoxim-méthyl) et les métabolites 490M1, 490M2 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose) et 490M9 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose).

Le RP a été analysé par CLHP avec détection UV (270 nm) dans les pommes et le jus de pommes, les raisins et les denrées dérivées (vin, moût et marc), ainsi que les pacanes. La méthode analytique réduit le nombre d'analytes à trois par clivage enzymatique des glycosides des métabolites et hydrolyse du krésoxim-méthyl en 490M1. On calcule la valeur du krésoxim-méthyl en équivalents de 490M1. La limite de quantification (LQ) de la méthode pour chaque analyte dans toutes les matrices est de 0,05 partie par million (ppm), soit 0,15 ppm pour les trois analytes combinés. Cette méthode a donné un bon taux de récupération pour l'analyse des pommes (81–105 %), du jus de pommes (74–98 %), des raisins (70–105 %), des denrées dérivées des raisins (76–100 %) et des pacanes (90–130 %). Les écarts-types mesurés après dopage à 0,05–5 ppm ont montré que la méthode a une répétabilité de bonne à satisfaisante. Les chromatogrammes représentatifs des témoins et des échantillons dopés de pommes et de raisins n'indiquaient aucune interférence par des coextraits de la matrice, ni par des réactifs ou des solvants, ni par la verrerie. Une bonne linéarité a été constatée (coefficient de corrélation r = 0,99 pour 490M1, 0,99 pour 490M2 et 0,99–1,0 pour 490M9) dans la plage de 0,05–125 μg/mL du RP. Les validations interlaboratoires (VI) ont corroboré la fiabilité et la reproductibilité de la méthode de BASF Canada Inc. pour l'analyse des RP dans les pommes, les raisins et les pacanes.

2.2.3 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir des études sur le métabolisme d'une chèvre en lactation, le RP a été défini comme étant le krésoxim-méthyl et les métabolites BF 490-1, BF 490-2 et BF 490-9 dans les tissus et le lait du ruminant.

Le demandeur ne propose pas une méthode fondée sur la détermination d'un groupement fonctionnel commun. On propose la méthode 354/1-US (ou méthode 354/1) pour doser BF 490-9 et BF 490-2 dans le lait, la méthode 354/2 pour doser BF 490-1 et BF 490-9 dans le foie, BF 490-1 et BF 490-2 dans les muscles, enfin BF 490-1, BF 490-2 et BF 490-9 dans les reins et les tissus adipeux. Les méthodes 354/1-US et 354/2 analysent les résidus par CLHP avec détection dans l'UV (270 nm). Aucune de ces méthodes n'effectue l'analyse du composé initial.

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a évalué l'information obtenue avec la méthode 354/1 et a déterminé qu'elle est valide. On a constaté qu'elle donne de bons taux de récupération pour l'analyse du lait entier (78–107 % pour BF 490-2 et 67–118 % pour BF 490-9). Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins ont montré qu'il y a des interférences pour BF 490-2 à la concentration de dopage de 0,001 ppm. En raison de cette interférence, la LQ a été révisée à 0,004 ppm pour les deux analytes (0,002 ppm pour chaque analyte). La limite de détection (LD) a été fixée à 0,002 ppm. Les pics chromatographiques de chaque analyte sont bien définis et symétriques. On observe une bonne linéarité (r = 0,997–0,998) dans la plage 0,002–1 ppm pour chacun des deux analytes. La méthode 354/1-US analyse les principaux métabolites dans le lait, soit BF 490-9 et BF 490-2, et elle est recommandée pour vérifier l'observation de la loi dans le cas des analyses du lait d'animaux auxquels on a administré du krésoxim-méthyl par voie orale.

L'ARLA a évalué l'information obtenue à l'aide de la méthode 354/2 et a déterminé qu'elle est valide pour les analyses dans les tissus des muscles et du foie, mais non dans ceux des reins et des tissus adipeux. Les taux de récupération ne se situent pas toujours dans les valeurs exigées par les directives applicables aux échantillons de reins et de tissus adipeux, particulièrement à la LQ déclarée de 0,01 ppm pour chaque analyte. Les taux moyens de récupération dans tous les tissus sont de 69–91 % pour BF 490-1, 81–93 % pour BF 490-2 et 83–96 % pour BF 490-9. Cependant, dans deux différentes études de validation, les taux de récupération se situaient au delà de la plage acceptable de 70–130 %, et la précision s'écartait de la plage acceptable de ± 20 % dans les échantillons adipeux (dans l'une des études on a obtenu 75 ± 15 %, avec un coefficient de variation [CV] = 19 % pour BF 490-1, 81 ± 20 % avec CV = 24 % pour BF 490-2 et 96 ± 26 % avec CV = 27 % pour BF 490-9; dans l'autre, les taux de récupération sont de 69 ± 13 % avec CV = 19 % pour BF 490-1 [67 ± 20 %, CV = 30 % avec un dopage de 0,01 ppm], les valeurs pour BF 490-2 et BF 490-9 se situant dans des limites acceptables). Bien que les auteurs fassent valoir que la détection de BF 490-1 est plus nette que celles de BF 490-2 et de BF 490-9, comme l'a montré une étude via le régime alimentaire de la vache, les taux médiocres de récupération de BF 490-1 lors des analyses de tissus adipeux dans les deux études différentes de validation ne plaident pas en faveur de l'acceptation de cette méthode pour les échantillons adipeux. Dans l'une des deux VI,

les analyses des échantillons de reins ont montré que les taux de récupération s'écartent légèrement de la plage acceptable, au taux de dopage de 0,01 ppm, et ce pour tous les analytes (69 ± 1,3 % pour BF 490-1, 69 ± 7 % pour BF 490-2 et 70 ± 9 % pour BF 490-9); la précision globale pour les analyses de BF 490-2 (CV = 30 %) se situe au delà de la plage acceptable de 20 %. Trois essais ont été effectués avant que l'auteur de la VI accepte ces résultats en justifiant sa décision par le fait que les valeurs obtenues ne s'écartent que légèrement des plages acceptables. Ces résultats ont été rejetés par l'ARLA, du fait qu'ils ne se situent pas dans des plages acceptables à la LQ de 0,01 ppm, et aussi à cause du manque global de précision dans l'analyse de BF 490-2. Il semble que les analyses des analytes dans les reins et les tissus adipeux au taux de dopage de 0,01 ppm fassent problème, particulièrement lorsqu'on pense qu'elles sont effectuées dans le cadre de bonnes pratiques de laboratoire.

Dans les quatre études et quel que soit l'analyte, les chromatogrammes des témoins sont exempts d'interférences. On a obtenu une LD de 0,006 ppm quel que soit le tissu analysé. Pour chaque analyte, les pics chromatographiques sont bien définis et symétriques. La linéarité est relativement bonne (r = 0,994–0,999) dans la plage de 0,002–1 ppm, quel que soit l'analyte.

2.2.4 Méthodologie analytique pour substrats environnementaux

Une méthode utilisant l'extraction par une série de solvants, suivie de chromatographie liquide (CL) et de spectrométrie de masse (SM) (CL/SM/SM) (méthode BASF n° D9503), a été employée efficacement pour caractériser et doser le krésoxim-méthyl ainsi que les produits de transformation BF 490-1 et BF 490-5 présents dans les sols. La LQ pour cette méthode est de 0,01 mg/kg de sol (0,01 ppm). Une seconde méthode utilisant l'extraction par une série de solvants, suivie de CG et de détection par capture d'électrons (DCE) (méthode BASF n° D9603) permet de doser le krésoxim-méthyl et le BF 490-1 à 0,5 mg/kg de sol (0,5 ppm). BAS 490 F et BF 490-1 demeureraient probablement stables dans un sol gelé pendant une période allant jusqu'à deux ans.

BAS 490 F et BF 490-1 ont été analysés dans des milieux aquatiques renfermant des algues et la lenticule, mélangées à différents milieux nutritifs (méthode BASF n° D9209). La méthode utilisait d'abord l'extraction liquide-solide pour séparer les résidus de BAS 490 F et de BF 490-1 de l'eau, puis la CG/DCE. La LQ est de 25 μg de matière à l'essai /L (25 parties par milliard).

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique intégré (voir également les tableaux toxicologiques récapitulatifs, à l'annexe I)

On a mené à terme une évaluation détaillée de la base de données toxicologiques disponibles pour le nouveau fongicide krésoxim-méthyl. Les données présentées sont dans une large mesure complètes et très étendues. Les dossiers d'évaluation des données de l'EPA (États-Unis) sont disponibles pour la plupart des évaluations individuelles et ont

été utilisés le plus possible dans la présente évaluation. On disposait également d'un document préparé dans le cadre de la Réunion conjointe OMS/FAO sur les résidus de pesticides de 1998, document qui a permis de combler les lacunes de données, là où il y en avait. Les études sont menées généralement de façon satisfaisante et en conformité avec les directives et protocoles actuellement acceptables à l'échelle internationale.

Les études du métabolisme chez des rats Wistar ont montré que le krésoxim-méthyl technique est absorbé de façon modérée, puis largement distribué et éliminé rapidement sans bioaccumulation dans les tissus. Après 96 heures (h), seule la radioactivité résiduelle est décelable dans le contenu gastro-intestinal et à l'intérieur ou à la surface de la peau (femelles seulement). Chez les deux sexes, les principales voies d'élimination sont l'urine (9–33 %) et les fèces (66–81 % [35–43 % par la bile]), alors qu'il n'y a aucune élimination par l'air exhalé. Après administration orale, une proportion élevée (73 % de la dose) du composé initial non modifié est présent dans les fèces, mais rien dans la bile. Le krésoxim-méthyl disponible systémiquement est métabolisé rapidement et complètement en un nombre total de 32 métabolites (majeurs et mineurs), détectés dans l'urine, les fèces, la bile, le plasma et les reins de rats. L'alcool-acide et le phénol-acide du composé initial ainsi que leurs glycuroconjugués sont les produits de biotransformation finals prédominants.

Des études de toxicité aiguë après administration d'une dose unique ont montré que le krésoxim-méthyl technique exerce une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée et respiratoire. Les études d'irritation primaire des yeux chez les lapins ont montré que le krésoxim-méthyl est un léger irritant pour les yeux, alors que les études d'irritation cutanée primaire chez les lapins ont révélé que le krésoxim-méthyl technique n'est pas un irritant cutané. Le krésoxim-méthyl n'est pas un sensibilisant cutané d'après des expériences avec les cobayes, utilisant l'essai de maximisation de Magnusson et Kligman. La préparation de Sovran (48,4 % de krésoxim-méthyl) exerce une faible toxicité aiguë par voie orale, cutanée et respiratoire. Des études sur l'irritation des yeux chez les lapins ont montré que le Sovran est un léger irritant pour les yeux, alors que des études de l'irritation cutanée chez les lapins ont révélé que le Sovran n'est pas un irritant cutané. Une étude de sensibilisation cutanée chez les cobayes a montré que le Sovran n'est pas un sensibilisateur cutané.

Des études de toxicité à court terme avec des rongeurs ont montré que le foie est l'organe cible, avec des augmentations de la γ-glutamyltransférase sérique (GGTS) chez les rats à 8000 ppm (577 mg/kg de masse corporelle [m. c.] par jour), et une augmentation de la masse relative [par rapport à la m. c.] du foie chez les souris à 4000 ppm (909 mg/kg m. c. par jour). Cependant, une étude alimentaire d'une année avec des chiens beagle n'a pas révélé de toxicité hépatique à des doses allant jusqu'à 25 000 ppm (714 mg/kg m. c. par jour). Dans les études subchroniques, les doses sans effet nocif observable (DSENO) sont respectivement de 1000 et de 8000 ppm (230 et 258 mg/kg m. c. par jour) chez les mâles et les femelles de la souris; 2000 et 16 000 ppm (146 et 1374 mg/kg m. c. par jour) chez les mâles et les femelles du rat; enfin 5000 et 25 000 ppm (138 et 761 mg/kg m. c. par jour) chez les mâles et les femelles du chien.

Dans l'étude de toxicité chronique avec les rats, la toxicité au niveau du foie s'est manifestée à partir de 8000 ppm, par les effets suivants : augmentation de la masse du foie et des concentrations hépatiques de GGTS, présence de lésions grossières et microscopiques, incluant des kystes, des masses, des foyers de cellules éosinophiles, des foyers de cellules mixtes et de l'hypertrophie, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les sujets des deux sexes. Dans une étude d'oncogénécité (alimentation) de deux ans avec des rats, on a observé là encore, dès 8000 ppm et plus, des lésions hépatiques attribuables au traitement, notamment des kystes, des masses, des foyers de cellules éosinophiles, des foyers de cellules mixtes, de l'hypertrophie, l'hyperplasie du canal cholédoque et la cholangiofibrose, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les sujets des deux sexes. La DSENO dans les études de toxicité chronique avec les rats est de 800 ppm (36 et 47 mg/kg m. c. par jour respectivement chez les mâles et les femelles). Des études additionnelles sur la prolifération des cellules hépatiques chez de jeunes rats adultes et des rats arrivés à maturité ont montré que le traitement avec le krésoxim-méthyl pendant trois semaines multiplie deux à trois fois la prolifération des hépatocytes à 16 000 ppm (1140 mg/kg m. c. par jour), alors qu'il n'y a aucune prolifération hépatocytaire observable (DSENO) à 200 ppm (15 mg/kg m. c. par jour).

Dans une étude de carcinogénécité avec les souris, la DSENO est de 2000 ppm (304 mg/kg m. c. par jour), d'après la diminution de la masse corporelle et des lésions hépatiques microscopiques observées à 8000 ppm (1305 mg/kg m. c. par jour), mais il n'y a aucun signe d'oncogénécité à la dose maximale de 8000 ppm (1600 mg/kg m. c. par jour). Le fait que la substance à l'essai n'est pas cancérigène chez la souris laisse supposer que l'effet responsable des lésions hépatiques observées dans les études à long terme avec les rats est spécifique à ces animaux.

Le krésoxim-méthyl n'est mutagène ni dans l'essai d'Ames avec *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*, ni dans un essai de mutation génique sur les cellules ovariennes d'hamster chinois; enfin, il n'est pas clastogène lors d'un essai d'aberrations chromosomiques sur des cultures de lymphocytes primaires humains, ni lors d'un essai de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris. Il ne cause pas la synthèse non programmée d'ADN (acide désoxyribonucléique) dans les hépatocytes primaires de rats, ni dans les hépatocytes *ex vivo* de ces animaux. Ces résultats montrent que le krésoxim-méthyl n'est pas génotoxique.

Le krésoxim-méthyl n'est pas tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg m. c. par jour, et il n'exerce aucune toxicité sur la reproduction chez des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 16 000 ppm (1625 mg/kg m. c. par jour) par les aliments. La DSENO pour la toxicité s'exerçant sur le développement des rats est de 1000 ppm (100 mg/kg m. c. par jour) d'après la diminution de la masse corporelle et du gain de masse corporelle chez les petits F_{1b} et F_2; on a observé des retards dans le développement des petits F_{1b} et F_2 à la dose de 4000 ppm. Le krésoxim-méthyl n'entraîne aucun signe de neurotoxicité chez les rats après une exposition aiguë ou subchronique.

Des études mécanistes sur l'induction de tumeurs hépatiques (en phase S) chez les rats, après une dose orale unique par gavage ou par administration pendant trois semaines d'alimentation, ont montré que le krésoxim-méthyl provoque une augmentation de la prolifération cellulaire (en phase S) au niveau du foie après une administration à court terme. L'induction en phase S est réversible à l'intérieur de la période de rétablissement.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

3.2.1 Effets toxicologiques non cancérigènes

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour le krésoxim-méthyl est de 0,36 mg/kg m. c. par jour. L'étude la plus appropriée pour le choix d'un effet toxicologique dans l'exposition chronique par l'alimentation est l'étude de deux ans sur le régime alimentaire chez les rats, avec une DSENO de 36 mg/kg m. c. par jour, fondée sur une diminution de la masse corporelle et des altérations biochimiques et pathologiques au niveau du foie observées à partir de 370 mg/kg m. c. par jour. On recommande un facteur d'incertitude de 100 en se basant sur le fait que la substance à l'essai n'est pas génotoxique et n'a aucun pouvoir tératogène ni effet toxique sur la reproduction, et enfin parce que l'effet cancérigène sur le foie semble s'exercer via un mécanisme non génotoxique d'activation tumorale.

Aucun autre facteur de sécurité ou d'incertitude n'a été jugé nécessaire; la base de données a été considérée comme suffisante. L'augmentation apparente de sensibilité, notée dans l'étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement (diminution de la masse corporelle des petits F_{1b} et F_2 et retard dans le développement), se produit à une dose très élevée, soit 16 000 ppm (1500 mg/kg m. c. par jour), soit bien au-dessus de la dose à laquelle se manifeste nettement la toxicité maternelle.

L'EPA (États-Unis) a également assigné une dose de référence de 0,36 mg/kg m. c. par jour pour les effets toxicologiques non cancérigènes, fondée sur une dose sans effet observé (DSEO) de 36 mg/kg m. c. par jour (déterminée lors de l'étude de deux ans avec les rats), et utilisant un facteur de sécurité de 100.

3.2.2 Effets toxicologiques cancérigènes

Les données de toxicité chronique/carcinogénécité et de génotoxicité ainsi que les données mécanistiques laissent supposer que le mécanisme d'induction de tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires chez le rat) par le krésoxim-méthyl se fait par « activation tumorale » non génotoxique, via la stimulation de la prolifération prolongée des cellules, qui semble réversible après arrêt de l'administration de la dose. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour établir avec certitude que la stimulation de la prolifération des cellules hépatiques est un effet seuil. Il est donc apparu comme plus approprié d'utiliser l'extrapolation quantitative aux faibles doses (Q_1*) pour évaluer le risque de cancer. La valeur Q* calculée par l'EPA à cette fin était déjà disponible et a donc servi pour l'évaluation du risque de cancer.

Le risque unitaire de cancer (Q_1^*) assigné par l'EPA au krésoxim-méthyl est de 2,90 × 10^{-3}, valeur fondée sur les taux de développement de tumeurs hépatiques chez les rats femelles dans l'étude d'oncogénécité de deux années (Federal Register, vol. 64, no. 111, June 10, 1999).

3.3 Dose aiguë de référence

S'il y a faible toxicité aiguë par voies orale, cutanée et respiratoire, et absence de tout signe connexe de toxicité aiguë dans les études appropriées à court terme, il n'est pas nécessaire de proposer une dose aiguë de référence (DAR).

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle et occasionnelle

La préparation commerciale Sovran exerce une faible toxicité aiguë par voies orale, cutanée et respiratoire. Le Sovran est un léger irritant pour les yeux, mais il n'est ni un irritant ni un sensibilisant cutané.

Lors d'études toxicologiques avec administration répétée de doses, le foie a été identifié comme organe cible. Il n'y a aucun signe de sensibilité au niveau du développement, ni de tératogénécité, ni de toxicité pour la reproduction, ni enfin de neurotoxicité.

Le travailleur qui mélange, transvase ou applique le produit serait exposé à court terme (c.-à-d. quatre applications par année) et principalement par voie cutanée. La DSENO de 1000 mg/kg m. c. par jour, fondée sur l'absence de toxicité à la dose maximale administrée lors de l'étude de toxicologie cutanée de 21 jours, a été considérée comme la plus appropriée. Une gamme complète de paramètres a été examinée dans cette étude, notamment les signes cliniques, le gain de masse corporelle, l'hématologie, la chimie clinique, ainsi que la pathologie macroscopique et microscopique. Pour les effets toxicologiques non cancérigènes, une marge d'exposition de 100 tenant compte des différences à l'intérieur d'une même espèce et entre les espèces est considérée comme acceptable.

L'exposition d'un travailleur après le délai de sécurité postérieur à un traitement serait à moyen terme (c.-à-d. plusieurs semaines) et principalement par voie cutanée. Une étude plus longue que l'étude de toxicologie par voie cutanée de 21 jours a donc été considérée comme appropriée, vu l'augmentation de la toxicité observée chez les rats et les souris femelles après une exposition plus longue. La DSENO de 146 mg/kg m. c. par jour dans l'étude de 90 jours sur les rats, fondée sur l'augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques et de la masse du foie en passant à la dose supérieure, a été considérée comme tout à fait appropriée à l'évaluation du risque pour un travailleur après le délai de sécurité. Étant donné que les estimations d'absorption cutanée n'étaient pas disponibles, celle-ci a été considérée comme équivalente à l'absorption par le tractus gastro-intestinal (GI). Pour les effets toxicologiques non cancérigènes, une marge d'exposition de 100 tenant compte des différences à l'intérieur d'une même espèce et entre les espèces est considérée comme acceptable.

Le krésoxim-méthyl a entraîné des hépatocarcinomes chez les rats après une exposition à long terme via le régime alimentaire. Le mécanisme d'induction des tumeurs est causé par une activation tumorale, résultat d'une prolifération cellulaire prolongée. Cette dernière est réversible dès qu'on cesse d'administrer le produit. La prolifération des cellules est réversible après arrêt de l'administration de la dose. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour établir avec certitude que la stimulation de la prolifération des cellules hépatiques est un effet seuil. Il est donc apparu comme plus approprié d'utiliser l'extrapolation quantitative aux faibles doses (Q_1*) pour évaluer le risque de cancer. La valeur Q* que l'EPA a fait circuler à cette fin était déjà disponible et a donc servi pour l'évaluation du risque de cancer.

L'EPA (États-Unis) a assigné au krésoxim-méthyl un Q_1* de $2{,}90 \times 10^{-3}$ (mg/kg m. c. par jour)$^{-1}$, valeur fondée sur les taux de tumeurs hépatiques chez les rats de l'étude d'oncogénécité de deux ans (Federal Register, vol. 64, no. 111, June 10, 1999).

3.5 Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition de l'opérateur

Le Sovran est une formulation 50 % granulaire mouillable, destinée à l'agriculture. Les applications de Sovran sur les pommeraies à l'aide d'appareils à jet d'air se feraient à raison d'au plus quatre par année, avec un minimum de 10 jours entre deux applications. Un agriculteur pourrait ainsi traiter jusqu'à 20 ha par jour. Une dose maximale de 225 g m. a./ha s'est révélée tout à fait efficace.

L'exposition de l'opérateur appliquant le pesticide a été évaluée grâce au Pesticide Handler Exposure Database (PHED), version 1.1. Le PHED est une compilation de données générales de dosimétrie passive, applicables aux travailleurs qui mélangent, transvasent et appliquent les produits, ainsi qu'aux personnes qui inspectent les champs. Cette banque de données est exploitée par un logiciel qui facilite la production d'estimations de l'exposition correspondant à des scénarios précis. Les estimations suivantes, tirées du PHED, sont conformes aux critères de qualité, de spécificité et de quantité concernant les données dans le cadre de l'Accord de libre-échange nord-américain.

Afin d'évaluer l'exposition totale par voie cutanée et par voie respiratoire, en cas d'application par jet d'air, les chercheurs ont créé des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et B à partir des fichiers du PHED sur les personnes qui mélangent, transvasent et appliquent les produits. Le fichier concernant les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits a été décomposé en sous-ensembles pour le mélange à découvert et les formulations en pâte granulée. Le fichier des personnes qui appliquent les produits été subdivisé pour l'application à l'aide d'appareils à jet d'air, avec des tracteurs ou des camions à cabine ouverte. En ce qui concerne les données sur l'exposition par voie cutanée ou respiratoire, le nombre de données ponctuelles est acceptable. Les évaluations ont été faites pour des personnes portant une seule couche de vêtements pendant le mélange, le transvasement et l'application, ainsi que des gants pendant le mélange et le

transvasement. Pour évaluer les expositions, on a effectué des mesures statistiques avec des ajustements optimaux.

On a obtenu une exposition quotidienne moyenne (dépôt cutané plus inhalation) de 0,065 mg/kg m. c. par jour pour les travailleurs qui mélangent, transvasent et appliquent le produit et qui portent une seule couche de vêtements, ainsi que des gants pendant le mélange et le transvasement. La voie cutanée est la principale voie d'exposition. Comme on ne disposait d'aucune donnée d'absorption cutanée, cette dernière a été considérée comme équivalente à l'absorption par le tractus GI. On a ainsi obtenu une exposition quotidienne moyenne de 0,00021 mg/kg m. c. par jour pour toute la durée de vie.

Pour les travailleurs qui mélangent, transvasent et appliquent le produit (c.-à-d. pour une exposition quotidienne moyenne de 0,065 mg/kg m. c. par jour), la marge d'exposition pour les effets toxicologiques non cancérigènes, fondée sur la DSENO de 1000 mg/kg m. c. par jour de l'étude de 21 jours avec exposition par voie cutanée, est de 15 000. Cette marge d'exposition est considérée comme suffisante. Dans le cas de l'effet toxicologique cancérigène, l'estimation de l'exposition quotidienne moyenne pour toute la durée de vie a été combinée avec la valeur Q_1^* pour donner un niveau de risque de $6{,}2 \times 10^{-7}$ pour les travailleurs qui mélangent, transvasent et appliquent le produit. Ce niveau de risque est jugé acceptable.

3.5.2 Travailleurs

Les travailleurs exposés à leur retour au champ seraient en contact avec le feuillage lors d'activités comme la taille en vert et, après le délai d'attente de 30 jours, pendant la récolte.

Pour évaluer l'exposition des travailleurs de retour au champ, on a utilisé la date de faible adhérence des résidus au feuillage (des raisins) et un coefficient général de transfert (c.-à-d. les activités de retour au contact avec les raisins). On considère que ce type d'évaluation a permis d'obtenir des estimations prudentes pour l'exposition des travailleurs au contact avec le feuillage des pommiers traités. L'étude sur les résidus à faible adhérence a été effectuée par application d'une formulation de krésoxim-méthyl sur des parcelles de vignes à trois endroits différents (Washington, New York et Californie). Le krésoxim-méthyl a été appliqué sur les vignes à l'aide d'un appareil à jet d'air à une dose de 0,224 kg m. a./ha. On a procédé à quatre applications à environ dix jours d'intervalle. L'échantillonnage a eu lieu immédiatement avant et après chaque application et à 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, 28 et 35 jours après l'application finale. Les résidus peu adhérents ont été prélevés sur les feuilles de vigne à l'aide d'un échantillonneur-perforateur de feuilles Birkestrand. Chaque échantillon est composé de 40 petits morceaux provenant de la perforation des feuilles, et les échantillons ont été prélevés en triple à chaque intervalle de temps à chaque site. Une parcelle témoin non traitée a également été échantillonnée à chaque intervalle et à chaque site; on a procédé à une gamme complète d'études, notamment la récupération sur le terrain, la récupération au laboratoire, l'efficacité pour déloger les résidus, la récupération lors du transport et la méthode de validation. L'analyte est le krésoxim-méthyl; les produits de transformation

n'ont pas été analysés. Les méthodes, doses et fréquences d'application correspondaient aux modes d'utilisation proposés au Canada.

Les modes de dissipation sont régis par une pseudo-cinétique d'ordre un, avec des valeurs r^2 supérieures à 0,9 à chacun des trois sites. Si on se base sur les taux de dissipation relatifs et les conditions environnementales, c'est l'ensemble des données de l'État de Washington qui se rapproche le plus des conditions propres au Canada et qui a servi à évaluer le dépôt cutané potentiel pour un travailleur de retour dans un vignoble à divers intervalles après l'application du produit. Les valeurs obtenues pour les résidus ont été combinées à un coefficient général de transfert de 15 000 cm^2/h et ajustées pour une journée de travail de huit heures et une masse corporelle de 70 kg. Dans le cas des travailleurs de retour au vignoble le jour de l'application finale, l'exposition (dépôt cutané) a été évaluée à 1,16 mg/kg m. c. par jour. Les valeurs estimatives de l'exposition ont diminué les jours suivants. On a également évalué l'exposition quotidienne moyenne sur toute une vie pour divers scénarios de retour au vignoble. Dans le cas des travailleurs de retour dans les zones traitées à la fin d'un intervalle de sept jours après l'application, l'exposition quotidienne moyenne pour toute la durée de vie s'établit à 0,013 mg/kg m. c. par jour.

Pour un travailleur de retour au champ (c.-à-d. un travailleur de retour dans un verger traité le jour de l'application finale de Sovran), la marge d'exposition pour les effets toxicologiques non cancérigènes est de 126, si on prend comme base la DSENO de 146 mg/kg m. c. par jour de l'étude de 90 jours avec les rats. Cette marge d'exposition est considérée comme suffisante. Les marges d'exposition augmenteraient les jours suivants. Dans le cas de l'effet toxicologique cancérigène, l'exposition quotidienne moyenne pour toute la durée de vie a été combinée avec la valeur Q_1^* pour donner un niveau de risque de $3,8 \times 10^{-5}$ en prenant comme base un intervalle de sept jours jusqu'au retour au champ. Ce niveau de risque est considéré comme prudent, vu que certaines données pour l'évaluation de l'exposition sont prudentes (p. ex. l'étude sur le résidu foliaire peu adhérent a été effectuée à la dose maximale, qui n'est pas la dose habituelle). Le niveau de risque est considéré acceptable à la condition que : a) un intervalle de sept jours avant le retour au champ soit spécifié sur l'étiquette du Sovran; b) l'homologation soit conditionnelle à une étude sur les résidus foliaires peu adhérents du feuillage de pommiers dans les conditions d'utilisation propres au Canada. L'ARLA devrait être consultée pendant la phase d'élaboration du protocole. Par exemple, l'étude devrait comprendre le produit BF 490-1, vu que l'étude existante est de portée restreinte et qu'elle comprend uniquement l'analyse du composé initial. L'évaluation de l'étude constituera la base pour une meilleure estimation de l'exposition et du risque, et pour une décision finale plus éclairée en matière de réglementation.

4.0 Résumé intégré sur la chimie des résidus dans les aliments (voir tableaux récapitulatifs à l'annexe II)

Les études sur le métabolisme présentées montrent le devenir et l'élimination du krésoxim-méthyl dans les pommes, les raisins, le blé, ainsi que chez les ruminants et les rats. Il y a d'importantes quantités résiduelles du composé initial non modifié dans le blé,

les raisins et les pommes Mutsu, mais non dans les pommes Macintosh. De plus, la comparaison des deux études du métabolisme des pommes a montré qu'il y a des différences entre les quantités de résidus. Le RP dans les pommes devrait être défini comme étant constitué du composé initial, du 490M1, du 490M2 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose) et du 490M9 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose).

Les caractéristiques qualitatives et quantitatives du résidu sont définies après administration du produit par voie orale à des rats et à des chèvres. Le krésoxim-méthyl a été largement métabolisé par les deux espèces, avec peu ou pas d'accumulation dans les tissus. Si on se base sur les études du métabolisme chez ces animaux, le résidu préoccupant est constitué par le composé initial, 490M1, 490M2 et 490M9. Vu que les principaux profils métaboliques sont semblables chez le rat et la chèvre, une étude du métabolisme chez le porc n'est pas requise.

La méthode 350/3-US, utilisant la CLHP avec détection dans l'UV (270 nm), a servi à analyser les résidus de krésoxim-méthyl et les principaux métabolites (490M1, 490M2 et 490M9) dans les végétaux. Cette méthode convertit les glucosides de 490M2 et de 490M9 en leurs métabolites libres, et hydrolyse le composé initial en 490M1. Le métabolite 490M1 est mesuré en équivalents de krésoxim-méthyl. La LQ (limite de quantification) pour chaque analyte du RP a été établie à 0,05 ppm, pour un total de 0,15 ppm dans les pommes et les raisins ainsi que dans les denrées qui en sont dérivées, et enfin dans les pacanes. Cette méthode a permis d'obtenir de bons taux de récupération, et les écarts-types déterminés pour les récupérations après dopage à 0,05–5 ppm montrent que la méthode a une répétabilité de bonne à satisfaisante. Les validations interlaboratoires pour les pommes, les raisins et les pacanes ont confirmé la fiabilité et la reproductibilité de la méthode 353/3-US.

Les méthodes 354/1-US et 354/2 utilisent toutes deux la CLHP avec détection dans l'UV (270 nm) pour analyser les principaux métabolites (490M1, 490M2 et 490M9) présents dans les tissus de ruminants. La méthode 354/1 est jugée valide par l'ARLA pour l'analyse de 490M2 et de 490M9 dans le lait. La LQ pour chaque analyte a été établie à 0,002 ppm, pour un total de 0,004 ppm dans le lait entier. Cette méthode a permis d'obtenir de bons taux de récupération et est recommandée comme méthode de contrôle de l'observation de la loi en ce qui concerne les analyses du lait d'animaux absorbant par voie orale du krésoxim-méthyl.

La méthode 354/2, utilisée pour l'analyse des principaux métabolites dans les tissus de ruminants, est considérée comme valide pour les analyses des muscles et du foie, mais non pour celles des reins et des tissus adipeux. Les taux de récupération ne se situent pas toujours dans les limites imposées par les directives applicables aux échantillons de reins et de tissus adipeux, particulièrement à la LQ de 0,01 ppm spécifiée pour chaque analyte (total de 0,03 ppm dans les reins et les tissus adipeux; total de 0,02 ppm dans les muscles et le foie). Les études du métabolisme chez la chèvre montrent que les proportions les plus grandes de 490M1, 490M2 et 490M9 se trouvent respectivement dans les muscles, les reins et le lait. Étant donné que la méthode 354/2 a donné des résultats contradictoires pour les analyses de 490M2 dans les reins, ainsi que pour chacun des trois analytes dans

les tissus adipeux, on en est arrivé à la conclusion que les analyses avec la méthode 354/2 des principaux métabolites dans ces tissus ne sont pas fiables. Vu que les analyses des principaux métabolites dans les muscles et le foie sont acceptables, mais non dans les tissus adipeux et les reins, la méthode 354/2 n'est pas recommandée pour les analyses des viandes et de leurs sous-produits visant à vérifier l'observation de la loi.

Le krésoxim-méthyl et ses métabolites, 490M1, 490M2 et 490M9, ont été analysés par la MAPR de la Food and Drug Administration (États-Unis). Étant donné que la MAPR analyse le RP aussi bien dans les végétaux que dans les denrées d'origine animale, elle peut être considérée comme une méthode unique de contrôle, comparativement aux méthodes de contrôle distinctes pour les matrices végétales (350/3-US) et animales (354/1-US et 354/2). Contrairement à la méthode 350/3-US, la MAPR analyse séparément le composé initial et 490M1. Les méthodes 350/3-US et 354/1-US ont été acceptées comme méthodes pour vérifier l'observation de la loi, mais la méthode 354/2 a été rejetée par l'ARLA. La MAPR présentée est donc la seule méthode actuellement acceptée par l'ARLA pour les analyses des viandes et de leurs sous-produits visant à vérifier l'observation de la loi.

Les études présentées portant sur la stabilité à l'état congelé dans des matrices végétales ont montré que le RP est stable pendant au moins 30 mois lorsqu'il est conservé en dessous de –5 °C dans les pommes et les raisins, 12 mois lorsqu'il est conservé en dessous de –10 °C dans les raisins, les pommes et dans les fractions de pommes traitées, et 6 mois lorsqu'il est conservé en dessous de –5 °C dans les pacanes. Les méthodes analytiques (351/2 et 350/3-US = 350/3 ~ D9611) utilisées pour les études de stabilité à l'entreposage sont suffisamment sensibles et reproductibles, et ne présentent aucune interférence par des résidus, ni signal de fond.

Les études présentées portant sur la stabilité à l'état congelé dans des matrices de ruminants ont montré que le RP est stable à –20 °C pendant au moins 12 mois lorsqu'il est conservé dans le lait entier, et 6 mois lorsqu'il est conservé dans des tissus de boeuf. À 13 mois, une stabilité inacceptable a été constatée pour 490M1 dans le foie (67 % de récupération relative) et pour 490M9 dans les reins (67 % de récupération relative).

Les résultats provenant d'essais contrôlés sur le terrain (méthode 350/3-US) dans des régions canadiennes représentatives ont montré que les concentrations maximales de résidus dans les pommes, ramassées 30 jours après la dernière application de Sovran DF (50 % de krésoxim-méthyl) faisant partie d'un traitement à 0,88 kg m. a./ha par saison (0,98 × bonnes pratiques agricoles [BPA]), sont toutes inférieures à 0,5 ppm. On a procédé à deux études sur la diminution des concentrations, en suivant la même méthode que celle des essais supervisés au champ, à l'exception du prélèvement des échantillons effectué à des délais d'attente de 10, 20, 30, 40 et 60 jours. Il n'y a plus aucun résidu après un délai d'attente de 40 jours. D'après ces résultats, la limite maximale de résidus (LMR) proposée pour le RP dans les pommes est de 0,5 ppm, avec un délai d'attente minimal de 30 jours.

Dans une étude sur la transformation, des pommes traitées avec BAS 490 02F (50 % de krésoxim-méthyl) à 1×, 3× ou 5× les BPA, avec un délai d'attente de 30 jours, ont été transformées en jus de pommes et en marc de pommes frais. Une comparaison des concentrations résiduelles dans le produit agricole brut (PAB) avec celles de chaque fraction transformée a donné des facteurs de concentration de ×0,2 pour le jus de pommes et de ×2,6 pour le marc de pommes, avec un délai d'attente de 30 jours. L'ARLA recommandera une LMR de 0,15 ppm (LQ) dans le jus de pommes, pour faire en sorte que les résidus présents dans le jus ne constituent pas un risque inacceptable d'origine alimentaire. Étant donné que le marc de pommes sert à nourrir le bétail, on a procédé, dans le cadre d'une étude sur le bétail via le régime alimentaire, à une évaluation du transfert de résidus de krésoxim-méthyl dans les tissus et le lait de ces animaux.

Dans l'étude sur le bétail via le régime alimentaire, on a nourri des vaches laitières avec un prémélange renfermant 6, 18 et 60 ppm de krésoxim-méthyl. Les résultats des analyses de tissus d'animaux ainsi traités montrent que 490M1 a atteint une concentration de 0,034 ppm dans les reins, et que 490M2 et 490M9 n'ont dépassé la LQ dans aucun tissu lorsqu'on a soumis les animaux à un régime alimentaire avec une teneur de 6 ppm de krésoxim-méthyl pendant 28 jours. On prévoyait que le fardeau alimentaire maximal prévu chez les vaches laitières après un régime alimentaire à base de marc de pommes frais contenant du krésoxim-méthyl, dans les conditions de BPA, ne dépasse pas 0,24 ppm. En se basant sur le fardeau alimentaire maximal prévu (25x inférieur à la dose administrée la plus faible, soit 6 ppm), on ne prévoit pas que le RP du krésoxim-méthyl dépasse la LQ de la méthode analytique pour le lait, la viande et les sous-produits de la viande. L'étude suivante montre donc que les concentrations résiduelles, prévues chez les ruminants et provenant du régime alimentaire à base de pommes traitées, seront probablement couvertes par les LMR suivantes :

lait :	0,004 ppm (résidus combinés de BF 490-2 et de BF 490-9)*
viande et ses sous-produits :	0,03 ppm (résidus combinés de BF 490-1, BF 490-2 et BF 490-9)*

* BF 490-1, BF 490-2 et BF 490-9 sont les normes de référence respectivement pour les métabolites 490M1, 490M2 et 490M9.

Ces LMR proposées diffèrent des LMR américaines parce qu'en fait aucune n'a été proposée pour le lait aux États-Unis et parce que les définitions pour le RP dans les aliments d'origine animale ne sont pas les mêmes aux États-Unis et au Canada.

Des essais supervisés concernant les résidus sur les poires, les raisins et les pacanes et une étude sur la transformation des raisins ont également été présentés.

Les résultats des essais supervisés sur les cultures de raisin au champ (méthode 350/3) et effectués aux États-Unis, ont montré que les concentrations maximales de résidus dans les raisins ramassés 14 jours après la dernière application de BAS 490 02F (50 % de krésoxim-méthyl) et traités à la dose de 0,896 kg m. a./ha par saison, l'équivalent des BPA aux États-Unis, sont inférieures à 0,793 ppm (moyenne la plus élevée des essais sur

le terrain [MPEET] = 0,793 ppm). Les concentrations maximales de résidus après un délai d'attente de 30 jours sont inférieures à 0,732 ppm. Par conséquent, une LMR de 1,0 ppm devrait être établie pour le RP dans le cas du krésoxim-méthyl sur ou dans les raisins importés au Canada.

Dans une étude sur les aliments destinés aux humains et aux animaux, le BAS 490 02F (50 % de krésoxim-méthyl) a été appliqué sur des raisins à 2,69 kg m. a./ha, avec un délai d'attente de 1 et 14 jours. Les résultats ont été donnés pour le délai de 14 jours seulement. Les échantillons de raisins ont été transformés en jus de raisins et en raisins secs. Une comparaison des résidus dans le PAB avec ceux présents dans chaque fraction transformée a donné un facteur de concentration de 0,1–0,8 dans le jus de raisins, et de 1,5–1,6 dans les raisins secs, avec un délai d'attente de 14 jours. Les concentrations maximales combinées de résidus de krésoxim-méthyl et de ses métabolites, prévues dans les raisins secs s'élèvent à 1,27 ppm, si on se fonde sur la MPEET de 0,793 ppm obtenue grâce aux essais sur les résidus et un facteur de concentration maximal de ×1,6. La LMR (1,0 ppm) proposée pour le PAB devrait être appliquée aux résidus prévus dans le jus de raisins. Une LMR de 1,5 ppm devrait être établie pour les résidus possibles dans ou sur les raisins secs importés au Canada.

Les résultats des essais supervisés sur les cultures de pacanes au champ aux États-Unis (méthode D9611A ~ méthode 350/3) montrent que la concentration maximale de résidus dans les pacanes récoltées 44 ou 45 jours après la dernière application de BAS 490 02F (50 % de krésoxim-méthyl) à la dose de 1,97 kg m. a./ha par saison, est inférieure à 0,15 ppm (LQ = 0.15 ppm) dans tous les cas. Une étude sur la baisse des concentrations de résidus a également été présentée dans le cadre de ces essais supervisés. On a effectué un échantillonnage à 35, 55 et 65 jours de délai d'attente. La concentration des résidus est inférieure à 0,15 ppm dans tous les cas. Par conséquent, une LMR de 0,15 ppm devrait être établie pour le RP de krésoxim-méthyl dans ou sur les pacanes importées au Canada.

Le risque de cancer d'origine alimentaire, causé par le krésoxim-méthyl, a été calculé selon la méthode du modèle linéaire Q_1^*. En prenant comme base une valeur de 0,0029 mg/kg m. c. par jour pour Q_1^*, on a évalué que ce risque se situe dans une plage de 2×10^{-6} à 9×10^{-6}, valeur qui est considérée comme inférieure à la concentration préoccupante correspondant à un risque de cancer pour toute la durée de vie en raison des suppositions suivantes très prudentes pour arriver à cette estimation du risque : *a)* 100 % des produits cultivés (pommes, raisins et pacanes) consommés au Canada, qu'ils soient importés ou produits au pays, sont traités à la dose maximale figurant sur l'étiquette; *b)* il y a transfert maximal de résidus dans la viande et le lait; *c)* on n'a pas tenu compte des pratiques culinaires courantes, comme le lavage, le pelage et la cuisson, dans le cas des fruits, de la viande ou du lait. Par conséquent, l'utilisation domestique proposée pour le krésoxim-méthyl sur les pommes et les importations proposées de raisins, de raisins secs et de pacanes traités avec le krésoxim-méthyl ne présentent pas un risque alimentaire inacceptable quel que soit le segment de la population - adultes, nourrissons et enfants compris -, et ce, en raison des estimations très prudentes spécifiées ci-dessus.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Résumé du comportement et du devenir du krésoxim-méthyl dans l'environnement

5.1.1 Transformation

La principale voie de transformation du krésoxim-méthyl est la biotransformation par les microorganismes aérobies aussi bien dans le sol que dans les systèmes aquatiques. Le principal produit de transformation dans le sol et l'eau est un acide, le BF 490-1.

Le taux d'hydrolyse du krésoxim-méthyl dépend étroitement du pH ambiant. En milieu basique (pH 9), l'hydrolyse est rapide avec formation de BF 490-1. En milieu neutre (pH 7) et acide (pH 5), le krésoxim-méthyl est plus stable et l'hydrolyse plus lente. La phototransformation n'est pas un moyen de transformation important sur le sol ou dans l'eau. Dans un sol aérobie ainsi que dans l'eau et les sédiments aérobies et anaérobies, le krésoxim-méthyl subit une transformation rapide. Ce dernier n'est donc persistant ni dans le sol, ni dans l'eau, ni dans les sédiments, que le milieu soit aérobie ou non. Les données concernant les processus de transformation du krésoxim-méthyl sont résumées au tableau 1 de l'annexe III.

5.1.2 Mobilité

Les études de mobilité au laboratoire ont montré que celle du krésoxim-méthyl est de faible à modérée dans la plupart des types de sols, mais de modérée à élevée dans les sols sableux. Le krésoxim-méthyl peut être entraîné par ruissellement à la surface du sol et gagner les eaux de surface. Des études sur le terrain ont montré que ses résidus sont principalement décelés dans la couche supérieure de 0–15 cm du sol; le krésoxim-méthyl ne possède donc qu'un faible potentiel de lessivage dans les conditions du terrain.

On a évalué le potentiel de contamination des eaux souterraines par le krésoxim-méthyl à l'aide de la méthode d'évaluation GUS (Groundwater Ubiquity Score) de Gustafson (1989) et du modèle EXPRES (Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation). Le GUS calculé, soit 1,7, se situe dans la plage de non-lessivage (< 1,8). Cela montre qu'il est peu probable que le krésoxim-méthyl soit lessivé dans les eaux souterraines. Dans le cas de l'EXPRES, on calcule deux indices, le potentiel de lessivage (PL, mesure relative du potentiel du pesticide à être lessivé jusqu'à la nappe phréatique) et un indice de lessivage (IL), mesure relative de la distance de migration possible du pesticide), et on les compare à ceux de quatre pesticides connus, dont le lessivage jusqu'aux eaux souterraines a été prouvé grâce à des mesures effectuées sur le terrain. Le krésoxim-méthyl s'est classé au 50^{e} rang sur l'échelle PL et au 59^{e} sur l'échelle IL parmi 130 pesticides dans la base de données de l'EXPRES (tableau 5.1). À la lumière des résultats provenant des modèles EXPRES et GUS et des études de dissipation en milieu terrestre, il est relativement peu probable que le krésoxim-méthyl contamine les eaux souterraines lorsqu'il appliqué au champ. Le tableau 1 de l'annexe IV présente sommairement les données concernant la mobilité du krésoxim-méthyl.

Tableau 5.1 Potentiel de lessivage du krésoxim-méthyl, comparativement à quatre pesticides qui sont lessivés dans les eaux souterraines

Pesticide	Rang PL	Rang IL
Piclorame	24	18
Atrazine	45	42
Dicamba	47	46
Krésoxim-méthyl	50	59
Dinoseb	70	71

5.1.3 Produits de transformation

Un produit de transformation majeur, le BF 490-1, a été obtenu dans des sols aérobies ainsi que dans des systèmes d'eau et de sédiments. Les études au laboratoire ont montré que le BF 490-1 est de modérément persistant à persistant dans le sol et l'eau. Des études additionnelles en laboratoire ont démontré que le BF-490-1 est très mobile et qu'il s'est lessivé à travers les sols. Les caractéristiques établies en laboratoire concernant la persistance et le lessivage laissent croire que le BF 490-1 serait lessivé dans les eaux souterraines. Les essais au champ démontrent toutefois qu'il possède un faible potentiel de lessivage dans les conditions du terrain. L'information disponible n'est pas suffisante pour déterminer le potentiel de lessivage du BF 490-1 à l'aide du modèle EXPRES. Dans les systèmes aquatiques, il se retrouve principalement dans la colonne d'eau, où il peut être disponible pour les organismes aquatiques. L'information concernant les processus de sa transformation et sa mobilité est résumée au tableau 2 de l'annexe III.

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

5.2.1 Sol

Au Canada, le krésoxim-méthyl est proposé pour utilisation sur les pommes à la dose de 0,225 kg m. a./ha, avec au moins 10 jours entre deux applications successives et un nombre maximal de quatre applications. La dose cumulative maximale au sol, en tenant compte d'un temps de dissipation à 50 % au sol (TD_{50}) de 11 jours pour le krésoxim-méthyl, est de 0,443 kg m. a./ha. En supposant une densité apparente de 1,5 g/cm^3 pour le sol, une application à la dose cumulative maximale (443 g m. a./ha) sur le sol à nu sans interception par le feuillage et avec mélange uniforme dans le sol sur une profondeur de 15 cm, la concentration environnementale prévue (CEP) de krésoxim-méthyl dans le sol est de 0,20 mg m. a./kg de sol sec.

5.2.2 Eau

Les concentrations environnementales prévues dans l'eau ont été calculées en supposant le scénario où la dose indiquée sur l'étiquette canadienne (225 g m. a./ha) est appliquée le nombre maximal de fois recommandé (quatre), avec l'intervalle le plus court (10 jours) entre deux pulvérisations successives. Pour calculer la dose cumulative maximale, on a tenu compte de la transformation du composé initial dans le sol (ruissellement) et dans l'eau (arrosage direct).

Concentration environnementale prévue dans l'eau après arrosage direct
En utilisant le TD_{50} de 1,6 jour dans l'eau de l'étude sur la biotransformation dans l'eau et les sédiments aérobies, la CEP de krésoxim-méthyl dans l'eau immédiatement après la quatrième application à 0,225 kg m. a./ha est l'équivalent d'une application cumulative de 0,228 kg m. a./ha. En supposant un scénario dans lequel une masse d'eau profonde de 30 cm est traitée par arrosage direct avec l'équivalent d'une application cumulative de 0,228 kg m. a./ha, la CEP dans l'eau est de 0,08 mg m. a./L d'eau (voir tableau 7 de l'annexe III).

Concentration dans l'eau potable (ruissellement) :
Les concentrations environnementales prévues de krésoxim-méthyl dans l'eau potable ont été évaluées à l'aide d'un modèle d'évaluation préalable de niveau I (Tier I) de l'EPA (États-Unis), appelé GENEEC, et en supposant quatre applications à 225 g m. a./ha avec au moins 10 jours entre deux applications successives. Dans ce modèle, on a utilisé divers paramètres provenant d'études au laboratoire. Étant donné que le modèle GENEEC ne comporte pas de scénario avec appareil à jet d'air (moyen par lequel le krésoxim-méthyl sera probablement appliqué), on a soumis aux essais un scénario d'application au sol avec 1 % d'entraînement par le vent, et un autre par application aérienne avec 5 % d'entraînement. On a obtenu quatre CEP générales. Les résultats sont présentés au tableau 5.2. On s'attend que la concentration pic dans l'eau potable se situe à environ 13 μg m. a./L.

Tableau 5.2 Concentrations environnementales générales prévues, calculées par le modèle GENEEC pour des formations d'eau profondes (2 m)

Méthode d'application	CEP générale (μg m. a./L)			
	Pic	Moyenne pour 4 jours	Moyenne pour 21 jours	Moyenne pour 56 jours
Au sol	13,05	7,62	1,75	0,66
Aérienne	12,83	7,54	1,74	0,65

Concentration environnementale prévue dans l'eau d'étangs (eau peu profonde) par suite du ruissellement

Les valeurs pics obtenues avec le modèle GENEEC ont été converties pour un étang profond de 30 cm de façon à pouvoir évaluer la concentration résultant d'un épisode de ruissellement. La CEP dans l'eau d'un étang peu profond par suite du ruissellement est de 0,087 mg m. a./L (87 parties par milliard).

5.2.3 Végétation

Les concentrations de krésoxim-méthyl laissées sur la végétation ont été évaluées grâce à un nomogramme mis au point par l'EPA (États-Unis) à partir de données de Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973) servant à l'évaluation du risque écologique (Urban et Cook, 1986) (voir tableau 6 de l'annexe III). On a également calculé un facteur de conversion de masse fraîche à masse sèche. C'est la dose maximale de 900 g m. a./ha qui a été utilisée, ce qui suppose qu'aucune transformation n'a eu lieu, car on ne connaît pas la valeur de la demi-vie ($t_{½}$) du krésoxim-méthyl sur la végétation. Les CEP ont servi à évaluer les concentrations les plus élevées de krésoxim-méthyl qui peuvent être présentes dans un régime alimentaire type de l'avifaune et de certains mammifères communs exposés à des doses et à des fréquences maximales d'application (voir tableau 3 de l'annexe III). Ces concentrations ont servi à évaluer le risque pour l'avifaune et les mammifères.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Espèces terrestres

Le krésoxim-méthyl et la préparation commerciale ne sont toxiques ni pour les lombrics, ni pour les abeilles domestiques, ni pour les mammifères sauvages. Le principal produit de transformation, le BF 490-1, n'est pas toxique pour les lombrics. L'exposition à la préparation commerciale a entraîné des effets toxiques chez les coccinelles et acariens prédateurs utiles après une seule application en dessous de la dose maximale proposée au Canada. On a également observé des effets chez une plante vasculaire terrestre (laitue). Le krésoxim-méthyl est pratiquement non toxique pour l'avifaune; cependant, chez le colin de Virginie, exposé à court terme par le régime alimentaire, on a observé des effets sur la reproduction attribuables à la dose, notamment des oeufs endommagés (cassés), des oeufs stériles, de la mortalité dans les oeufs fécondés et à l'éclosion (poussins morts dans la coquille). La DSEO et le SEO (seuil avec effet observable) d'une étude sur la reproduction avec le canard colvert sont respectivement de 100 et de 500 mg m. a./kg d'aliments. Les données sont résumées au tableau 4 de l'annexe III.

6.2 Espèces aquatiques

À160 μg m. a./L, le krésoxim-méthyl est très toxique, en termes de toxicité aiguë, pour *Daphnia magna*, la truite-arc-en-ciel et le crapet arlequin, et affecte la survie des jeunes tête-de-boule. Bien qu'il soit toxique pour les poissons, il ne devrait pas y avoir bioconcentration du krésoxim-méthyl dans les tissus de poissons. On a observé des effets

chez certaines espèces d'algues d'eau douce exposées au krésoxim-méthyl. L'effet toxicologique le plus sensible chez les algues est une concentration sans effet observable (CSEO) de 12,0 μg m. a./L chez *Navicula pelliculosa*, une diatomée d'eau douce. Aucun effet n'a été observé chez une plante vasculaire aquatique. Contrairement à la matière active, le principal produit de transformation, le BF 490-1, est pratiquement non toxique, en termes de toxicité aiguë, pour *Daphnia magna* et la truite-arc-en-ciel. On n'a pas évalué la toxicité du krésoxim-méthyl pour le biote marin, en effet comme il est essentiellement utilisé dans les vergers, la probabilité qu'il pénètre dans l'environnement marin est minime au Canada. Les données sont résumées au tableau 5 de l'annexe III.

6.3 Évaluation du risque environnemental

Des marges de sécurité, basées sur les concentrations environnementales estimatives et les effets toxicologiques (CSEO), ont servi à déterminer le risque que représente le krésoxim-méthyl pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés (voir tableaux 6 et 7 de l'annexe III). Le krésoxim-méthyl ne constitue pas une menace pour les lombrics, les abeilles domestiques, l'avifaune, les mammifères sauvages, les poissons et les plantes aquatiques vasculaires. Cependant, il peut représenter un risque pour certains parasites et prédateurs utiles, certaines plantes terrestres, *Daphnia magna* et des algues d'eau douce. Les risques pour les plantes terrestres, *Daphnia magna* et les algues d'eau douce peuvent être mitigés.

Le BF 490-1, principal produit de transformation, suscite des craintes d'ordre toxicologique du fait de sa persistance dans l'eau et les sédiments et de sa présence en concentration élevée dans l'environnement. Ses effets chroniques demeurent inconnus en dépit du fait que trois études de toxicité aiguë ont été présentées.

6.4 Mesures d'atténuation

Pour atténuer les effets sur les espèces terrestres et aquatiques non ciblées, des zones tampons doivent être prévues. Ces zones sont délimitées en utilisant les effets toxicologiques les plus sensibles, tirés d'études de toxicité présentées et qui correspondent au groupe non ciblé le plus menacé. Des zones tampons de 3 m et 7 m sont nécessaires pour protéger respectivement les habitats terrestres et aquatiques sensibles.

6.5 Données manquantes et clarifications

Au cours de l'évaluation, on a noté plusieurs lacunes dans les données, particulièrement au niveau du potentiel de bioaccumulation et de la toxicité chronique du BF 490-1, métabolite persistant et principal produit de transformation. Selon les conditions environnementales, le BF 490-1 est modérément persistant à persistant dans le sol et l'eau (voir section 8.0, Politique de gestion des substances toxiques); il est faiblement adsorbé dans le sol et les sédiments et peut être lessivé jusque dans les systèmes aquatiques. Il n'exerce pas une toxicité aiguë, mais on ne sait rien sur ses effets chroniques. Étant donné que la chimie des strobilurines est toute nouvelle dans le domaine de la réglementation, il n'existe qu'une connaissance à priori et limitée sur la façon dont les strobilurines fongicides ou leurs dérivés se distribuent dans l'environnement dans les conditions

d'utilisation commerciale, et une connaissance limitée sur les effets chroniques, particulièrement ceux exercés par les produits de transformation. Vu que la principale voie de transformation du composé initial dans l'environnement génère dans ce dernier de fortes concentrations d'un produit de transformation persistant (BF 490-1), les effets chroniques de ce produit suscitent certaines craintes.

La nature persistante du BF 490-1 dans les systèmes aquatiques et les applications multiples du composé initial signifient que le BF 490-1 peut fréquemment entrer dans les systèmes aquatiques. Comme il y a un potentiel très élevé d'exposition chronique, une étude sur la toxicité chronique (essai de toxicité sur le cycle de vie des poissons, CODO 9.5.3.2), soit avec le composé initial (krésoxim-méthyl), soit avec BF 490-1, et une espèce appropriée de poisson d'eau douce, devra être présentée.

6.6 Références

Gustafson, D.I. 1989. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. Environmental Toxicology and Chemistry, **8**: 339–357.

Hoerger, F. and Kenaga, E.E. 1972. Pesticide residues on plants: correlation of representative data as a basis for estimation of their magnitude in the environment. *In* (F. Coulston and F. Korte, eds.) Environmental quality and safety: chemistry, toxicology and technology. Vol. I. Global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, and Academic Press, New York. pp. 9–28.

Kenaga, E.E. 1973. Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. *In* (F. Coulston and F. Korte, eds.) Environmental quality and safety: global aspects of chemistry, toxicology and technology as applied to the environment. Vol. II. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, and Academic Press, New York. pp. 166–181.

Urban, D.G. and Cook, N.J. 1986. Ecological risk assessment. United States Environmental Protection Agency, EPA 540,9-85-001. 96 pp.

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre la tavelure du pommier causée par *Venturia inaequalis*

Quarante et un essais effectués (entre 1991 et 1998) au Canada et aux États-Unis (respectivement 18 et 23) ont été présentés pour appuyer les revendications concernant les pommes. Le lieu et le nombre de ces essais s'établissent comme suit : Colombie-Britannique, 4; Nouvelle-Écosse, 5; Ontario, 3; Québec, 6; Californie, 1; Michigan, 5; New York, 5; Ohio, 6; Pennsylvanie, 4; Virginie, 1; Washington, 1.

7.1.1 Applications préventives de krésoxim-méthyl

Trente et un essais ont fourni des données sur les applications préventives de krésoxim-méthyl. Dix-huit essais ont montré qu'il y a des différences significatives dans l'incidence des maladies entre la parcelle traitée au krésoxim-méthyl et la parcelle témoin non traitée. Treize essais ont fourni des données correspondant à plus de cinq applications, mais sans analyse statistique; ces essais ont donc servi uniquement comme données additionnelles.

Dose

Les données ont montré qu'il y a des différences significatives dans l'incidence des maladies entre les parcelles traitées au krésoxim-méthyl (à toutes les doses) et les parcelles témoins non traitées. Quatorze essais ont fourni des données sur la faible dose proposée de 120 g m. a./ha, et six essais sur la dose élevée de 180 g m. a./ha. Celle-ci a donné une efficacité moyenne de 96 % sur les fruits et de 93 % sur le feuillage; les valeurs correspondantes pour la faible dose s'établissent respectivement à 89,5 % et à 89 %. Onze essais ont montré que 90,0 g m. a./ha permettent d'obtenir régulièrement une dose équivalente à celle résultant de la dose proposée de 120 g m. a./ha (96,2 % sur les fruits et 93,8 % sur le feuillage) à une pression de la maladie de faible à modérée. La dose de 90 g m. a./ha a également donné un pourcentage d'efficacité plus élevé que la préparation commerciale standard (96,4 % contre 91,9 % sur les fruits, et 94,4 % contre 92,2 % sur le feuillage). Sous une pression élevée de la maladie, les doses de 120 et de 180 g m. a./ha permettent d'obtenir une efficacité acceptable respectivement dans seulement deux sur sept et trois sur cinq des évaluations d'efficacité sur les fruits.

Les données disponibles militent en faveur d'une dose de 90 g m. a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie, et d'une dose de 180 g m. a./ha sous une forte pression de la maladie.

Nombre d'applications et fréquence

Huit essais comprenaient l'obtention de données sur le krésoxim-méthyl aussi bien avec les quatre applications saisonnières proposées qu'avec le produit standard commercial. Dans ces essais, 90 g m. a./ha de krésoxim-méthyl ont donné une efficacité moyenne de 94,6 % (sur les fruits) et 94,8 % (sur le feuillage), comparativement à 87 % (sur les fruits) et 90,8 % (sur le feuillage) pour le produit standard commercial. Dans tous les essais effectués sous haute pression de la maladie, on a effectué les applications en nombre et à la fréquence proposés.

Les données disponibles militent en faveur de quatre applications saisonnières de krésoxim-méthyl à la dose de 90 g m. a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie, et de 180 g m. a./ha sous une pression élevée de la maladie, lorsque la repousse atteint un demi-pouce ou lorsque les conditions environnementales deviennent favorables pour la tavelure primaire, puis en continuant à 10-14 jours d'intervalle avec la seconde application.

7.1.2 Applications curatives de krésoxim-méthyl

Huit essais (entre 1994 et 1998) effectués au Canada et aux États-Unis (respectivement six et deux) ont été présentés pour appuyer l'action curative du krésoxim-méthyl pour la tavelure du pommier.

Dose
Une seule dose, soit 120 g m. a./ha, appliquée une fois, a été utilisée dans tous les essais. Dans sept essais, le krésoxim-méthyl appliqué à 120 g m. a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie a permis d'obtenir une efficacité significativement différente de celle constatée sur une parcelle témoin non traitée. L'un des essais sous une haute pression de la maladie a montré que cette dose ne donne pas une efficacité acceptable; cela cadre bien avec les données examinées précédemment pour les applications préventives.

Les données disponibles (essais curatifs) militent en faveur d'une dose de 120 g m.a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie et de 180 g m.a./ha sous une pession levée de la maladie.

Choix du moment propice pour l'application
Dans huit essais, on a choisi sept moments différents pour l'application. Il y a des différences significatives entre les parcelles traitées au krésoxim-méthyl et les parcelles témoins non traitées, et ce dans tous les essais sauf un où il y a une haute pression de la maladie. Six des huit essais ont montré que le krésoxim-méthyl appliqué 48 à 120 h après l'infection permet d'obtenir une efficacité égale ou supérieure pour les fruits, comparativement au produit commercial standard appliqué 96 h après l'infection. Quatre des six essais ont montré que le krésoxim-méthyl appliqué 72–120 h après l'infection donne une efficacité égale ou supérieure sur les feuilles, comparativement au produit commercial standard appliqué 96 h après l'infection. L'un des essais a montré que, sous une pression élevée de la maladie, la dose de 120 g m. a./ha n'a pas permis d'obtenir une efficacité acceptable 85 h après l'infection; ce résultat cadre bien avec les données évaluées précédemment pour les applications préventives.

Les données disponibles militent en faveur de l'allégation voulant que le krésoxim-méthyl est efficace contre la maladie s'il est appliqué à une dose de 180 g m. a./ha moins de 96 h après la période d'infection.

7.2 Efficacité contre le blanc du pommier causé par *Podosphaera leucotricha*

Vingt essais effectués sur huit années au Canada et aux États-Unis (respectivement 3 et 17) ont été présentés pour appuyer des allégations relatives à la suppression du blanc du pommier. Le lieu et le nombre de ces essais s'établissent comme suit : Colombie-Britannique 3; Californie, 4; New York, 6; Pennsylvanie, 2; Virginie, 1; Washington, 3; Virginie occidentale, 1. Quatorze essais ont montré qu'il y a des différences significatives dans l'incidence de la maladie entre les parcelles traitées au krésoxim-méthyl et les parcelles témoins non traitées. Les six autres essais ont fourni des données provenant de plus de six applications de krésoxim-méthyl, mais sans analyse

statistique; par conséquent, ces essais peuvent être utilisés uniquement comme données additionnelles.

Dose
Les données ont montré qu'il y a des différences significatives dans l'incidence des maladies entre les parcelles traitées au krésoxim-méthyl (à toutes les doses) et les parcelles témoins non traitées. Dix essais ont fourni des données sur la faible dose proposée (120 g m. a./ha), quatre sur la dose de 225 g m. a./ha et cinq sur la dose élevée proposée (240 g m. a./ha).

Deux essais ont permis de comparer la dose faible et la dose élevée, sous une pression modérée et faible de la maladie. Il n'y a pas de différence significative entre les deux doses; cependant, celle de 240 g m. a./ha a permis d'obtenir dans les deux essais une efficacité supérieure contre cette maladie. Cinq essais de la dose 240 g m. a./ha ont fourni une efficacité équivalente à celle du produit standard commercial. Quatre essais ont permis de comparer les doses de 120 et de 225 g m. a./ha. Dans tous les cas, la dose de 225 g m. a./ha a permis d'obtenir une efficacité supérieure ou égale pour le feuillage. Sous une pression élevée de la maladie, la dose de 225 g m. a./ha a révélé une efficacité significativement supérieure contre la rugosité des fruits.

Les données disponibles militent en faveur d'une dose de 120 g m. a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie, et de 225 g m. a./ha sous une pression élevée de la maladie.

Nombre d'applications et fréquence
Les parcelles traitées au krésoxim-méthyl à une dose de120 et 225 g m. a./ha, à raison de quatre applications saisonnières, diffèrent significativement des parcelles témoins non traitées. Les traitements ont permis d'obtenir une efficacité significativement supérieure contre la maladie que deux essais du produit commercial standard.

Les données disponibles militent en faveur de quatre applications saisonnières de krésoxim-méthyl à la dose de 120 g m. a./ha sous une pression de faible à modérée de la maladie et de 225 g m. a./ha sous une pression élevée de la maladie, soit lorsque la repousse atteint un demi-pouce puis en procédant à la deuxième application à 10-14 jours d'intervalle.

7.3 Renseignements sur l'acquisition effective ou potentielle de la résistance

Conformément à la directive d'homologation DIR99-06, *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*, les énoncés suivants seront ajoutés à l'étiquette du Sovran à la prochaine impression.

FONGICIDE DU GROUPE II (sur l'aire d'affichage principal)

Aux fins de la gestion de la résistance, veuillez prendre note que le Sovran contient un fongicide du groupe II. Toute population fongique peut renfermer des individus naturellement résistants au Sovran et à d'autres fongicides du groupe II. Il peut se

produire une perte progressive ou complète d'efficacité lorsque ces fongicides sont appliqués à répétition sur les mêmes champs. Il peut exister d'autres mécanismes de résistance sans lien avec le site ou le mode d'action, mais qui sont spécifiques à des composés chimiques, comme un métabolisme accru. Il est recommandé de suivre des stratégies appropriées de gestion de la résistance.

Pour retarder l'acquisition de la résistance aux fongicides :

- Éviter plus de deux applications consécutives de Sovran ou d'autres fongicides du même groupe au cours de la même saison.

- Utiliser les fongicides dans le cadre d'un programme de lutte intégrée comprenant des inspections sur le terrain, des relevés d'utilisations antérieures de pesticides et sur l'assolement, et faisant place à la possibilité d'intégrer des pratiques de lutte culturale, biologique, ou d'autres formes de lutte chimique.

- Inspecter les populations fongiques traitées pour y découvrir les signes de l'acquisition d'une résistance.

- Lorsque la maladie continue de progresser après traitement avec ce produit, ne pas augmenter la quantité utilisée. Cesser d'employer le produit et passer à un autre fongicide ou bactéricide ayant un site d'action ciblé différent, si possible.

- Pour des cultures précises ou des organismes nuisibles précis, s'adresser au spécialiste local des interventions sur le terrain ou à un conseiller agréé pour toute autre recommandation relative à la gestion de la résistance aux pesticides ou encore à la lutte intégrée.

- Pour plus d'information ou pour signaler des cas possibles de résistance, s'adresser à (nom du représentant de la compagnie) au (numéro sans frais) ou à (adresse Internet).

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Lors du processus d'évaluation du krésoxim-méthyl et du fongicide Sovran, l'ARLA a tenu compte de la Politique[1] de gestion des substances toxiques et de la Directive d'homologation Dir 99-03 (*Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques* [PGST]), pour en arriver à la conclusion suivante :

[1] La Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral peut être consultée sur le site Internet d'Environnement Canada à l'adresse : www.ec.gc.ca/toxics.

Le krésoxim-méthyl ne répond pas aux critères de persistance, vu que ses valeurs $t_{½}$ dans l'eau et les sédiments (jusqu'à 1,6 jour) et le sol (jusqu'à 11 jours) se situent en dessous des valeurs seuil de la voie 1 de la PGST, soit ≥182 jours dans l'eau, ≥ 365 jours dans les sédiments et ≥ 182 jours dans le sol. Aucune donnée n'a été fournie pour le krésoxim-méthyl dans l'air.

Le krésoxim-méthyl n'est pas biocumulatif. Des études ont montré que les facteurs de bioconcentration sont de 220, 430 et 52 respectivement pour le poisson entier, les viscères et les filets, valeurs qui sont inférieures à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST, soit ≥ 5000. Enfin, le coefficient K_{ow} est de 3,4, ce qui est également inférieur à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST, soit ≥ 5,0.

La toxicité du krésoxim-méthyl est décrite aux sections 3.0 et 6.0, de même qu'aux annexes I et III.

Le krésoxim-méthyl ne renferme aucun produit secondaire ni microcontaminant préoccupant. Il n'y a probablement pas présence, dans les matières brutes, d'impuretés suscitant des craintes d'ordre toxicologique, ni production d'impuretés de ce type lors du processus de fabrication. La préparation commerciale ne renferme aucun produit de formulation contenant lui-même des substances de la voie 1 de la PGST.

Dans l'environnement, le principal produit de transformation du krésoxim-méthyl est le BF 490-1, lequel ne répond pas au critère de persistance dans le sol. Lors d'études sur le terrain, le $t_{½}$ de BF 490-1 dans le sol variait de 35 à 55 jours, ce qui se situe en dessous de la valeur seuil de la voie 1 de la PGST, soit ≥182 jours dans le cas du sol. Cependant, les $t_{½}$ de BF 490-1 dans l'eau (335–381 jours, valeur calculée) et dans les sédiments (1183 jours, valeur calculée) sont plus grandes que les valeurs seuils de la voie 1 de la PGST (eau et sédiments). La persistance est un élément déclencheur pour une évaluation du potentiel de bioaccumulation du BF 490-1, dont aucune donnée n'a été présentée. Bien qu'on s'attende à ce que le coefficient K_{ow} soit inférieur à celui du composé initial (en se basant sur les changements structurels dans le krésoxim-méthyl pendant la formation du groupe BF 490-1), le demandeur doit, aux fins de l'évaluation, présenter une étude sur le coefficient K_{ow} de BF 490-1 de façon à pouvoir confirmer que les valeurs seuils de la voie 1 n'ont pas été atteintes.

9.0 Décision réglementaire

On a accordé une homologation temporaire à la matière active krésoxim-méthyl et au produit de formulation Sovran[MD], qui contient du krésoxim-méthyl, pour la lutte contre la tavelure de la pomme et l'oïdium (ou blanc) dans les vergers de pommiers au Canada en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* à la condition que les études suivantes soient effectuées :

- une étude sur le K_{ow} pour le produit de transformation BF 490-1;

- une étude sur la toxicité chronique, avec soit le composé initial (krésoxim-méthyl), soit BF 490-1, et une espèce appropriée de poisson d'eau douce;

- une étude sur le résidu foliaire non adhérent du feuillage des pommiers dans les conditions d'utilisation canadiennes.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{25}	concentration efficace contre 25 % des organismes de l'essai
CE_{50}	concentration efficace médiane
CEP	concentration environnementale prévue
CG	chromatographie en phase gazeuse
CL	chromatographie liquide
CL_{50}	concentration létale médiane
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CMM	cote moyenne maximale
CO	carbone organique
CSEO	concentration sans effets observables
CV	coefficient de variation
DA	délai d'attente (avant la récolte)
DAR	dose aiguë de référence
DCE	détection par capture d'électrons
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale médiane
DNCB	5dinitrochlorobenzène
DSENO	dose sans effets nocifs observables
DSEO	dose sans effets observables
É.-U.	États-Unis
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
EXPRES	Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation
GGTS	γ-glutamyltransférase sérique
GI	gastro-intestinal
GST-P	glutatione S-transférase, forme placentaire
GUS	Groundwater Ubiquity Score
h	heure
ha	hectare
IIP	indice d'irritation primaire
IL	indice de lessivage
K_{oc}	coefficient d'adsorption du carbone organique
K_{ow}	coefficient de partage octanol–eau
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m. a.	matière active
m. c.	masse corporelle
MAP	matière active pure
MAPR	méthode d'analyse de plusieurs résidus
MAQT	matière active de qualité technique
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
nd	non décelé

nm	nanomètre
PAB	produit agricole brut
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
pH	indice d'acidité, de neutralité et d'alcalinité
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
PL	potentiel de lessivage
ppm	parties par million
Q_1*	estimation du risque de cancer
r	coefficient de corrélation
r^2	coefficient de détermination
R^2	coefficient de régression
RP	résidu préoccupant
SENO	seuil d'effets nocifs observés
SEO	seuil d'effets observés
SM	spectrométrie de masse
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
$t_{½}$	demi-vie
VI	validation interlaboratoire

Annexe I Tableau récapitulatif des études toxicologiques

MÉTABOLISME

Le krésoxim-méthyl technique est assez bien absorbé dans le tractus GI. Les concentrations pics dans le plasma ont été mesurées dans la plage de 1-8 h. Il est largement distribué (la majeure partie demeurant dans le tractus GI), sans différence d'un sexe à l'autre. Il est rapidement excrété (± 90 % de la dose administrée, en 48 h), à raison de 66–81 % dans les fèces, 9–33 % dans l'urine, mais rien dans l'air expiré. Son potentiel d'accumulation est négligeable : < 1 % de la dose administrée encore présente dans la carcasse à 120 h. Il est complètement métabolisé en 34 métabolites, ultimement conjugués et éliminés sous forme de sulfates et de glycuroconjugués. L'alcool-acide et le phénol-acide du composé initial ainsi que leurs glycuroconjugués sont les produits de biotransformation finals prédominants. Le composé initial est le plus significatif du point de vue toxicologique.

Étude	Espèce, souche et doses	Dose létale médiane (DL_{50}; mg/kg m. c.) ou conc. létale médiane (CL_{50}; mg/L)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Études sur la toxicité aiguë : MAQT			
Orale	Rats, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg m. c. (dose limite)	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c., mâles et femelles	Pas de mortalité, aucun signe clinique ni aucune découverte à la nécropsie attribuables au traitement, faible toxicité aiguë
Cutanée	Rats, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg m. c. (dose limite)	DL_{50} > 2000 mg/kg m. c., mâles et femelles	Pas de mortalité, érythème au point d'essai, pas de signe clinique ni découverte à la nécropsie attribuables au traitement, faible toxicité aiguë
Respiratoire	Rats, Wistar, 5/sexe 2,04 et 5,6 mg/L	CL_{50} > 5,6 mg/L	Pas de mortalité, respiration accélérée, écoulement nasal et oculaire pendant l'exposition, faible toxicité aiguë
Irritation de la peau	Lapins, Vienna White, 2 mâles, 4 femelles 500 mg dose	indice d'irritation primaire (IIP) (24 et 48 h) = 0,0	Léger érythème chez 1/6 des animaux une heure après l'administration, disparition de l'érythème après 24 h, non irritant pour la peau.
Irritation des yeux	Lapins, Vienna White dose de 0,1 mL (39 mg)	cote maximale moyenne (CMM) = 4/110	Léger érythème et écoulement oculaire chez tous les animaux en l'espace d'une heure, signes disparus après 72 h, léger irritant oculaire
Sensibilisation de la peau (essai de maximisation de Mugnason et Kligman)	Cobayes, Dunkin Hartley, induction avec 0,1 mL de la substance à l'essai 5 % par voie intradermique, et provocation par application topique de 0,3 g de la substance à l'essai 50 %, témoin positif à DNCB	Pas d'érythème ni d'oedème 24 ou 48 h après l'essai de provocation	Aucun signe de sensibilisation, n'est pas un sensibilisateur cutané
Études sur la toxicité aiguë : Sovran^{MD} BAS 490 02F (préparation commerciale [PC])			
Orale	Rats, Wistar, 5/sexe 5000 mg/kg m. c. (dose limite)	DL_{50} > 5000 mg/kg [m. c.], mâles et femelles	Pas de mortalité, certains animaux ont eu la diarrhée, qui a disparu rapidement, aucune découverte à la nécropsie, faible toxicité.

Étude	Espèce, souche et doses	Dose létale médiane (DL_{50}; mg/kg m. c.) ou conc. létale médiane (CL_{50}; mg/L)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Cutanée	Rats, Wistar, 5/sexe 2000 mg/kg m. c. (dose limite)	DL_{50} > 2000 mg/kg m. c., mâles et femelles	Pas de mortalité, pas de signe clinique ni de découverte à la nécropsie attribuables au traitement, faible toxicité.
Respiratoire	Rats, Wistar, 5/sexe 2,04 et 5,6 mg/L	CL_{50} > 5,7 mg/L	Pas de mortalité, respiration accélérée chez tous les animaux, faible toxicité aiguë.
Irritation de la peau	Lapins, Vienna White, dose de 500 mg	IIP (24 et 48 h) = 0,0	Léger érythème chez 1/6 des animaux une heure après administration, disparition de l'érythème après 24 h, non irritant pour la peau
Irritation des yeux	Lapins, Vienna White, dose de 0,1 mL (39 mg)	CMM = 5/110	Léger érythème et écoulement oculaire chez tous les animaux en l'espace d'une heure, signes disparus après 72 h, léger irritant oculaire
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobayes, Dunkin Hartley, induction topique et provocation avec 0,5 mL de la matière à l'essai 60 %, utilisation de données de référence de témoin positif à DNCB	Pas d'érythème ni d'oedème 24 ou 48 h après l'essai de provocation	Aucun signe de sensibilisation, n'est pas un sensibilisateur cutané.
Études de toxicité à court terme			
Étude	**Espèce, souche et doses**	**DSENO (mg/kg m. c. par jour)**	**Organes cibles, effets significatifs, commentaires**
Régime alimentaire 90 jours	Souris, CrlBR, 10/sexe par dose 0, 250, 1000, 4000 et 8000 ppm (0, 57, 230, 909 et 1937 mg/kg m. c., mâles; 0, 80, 326, 1326 et 2583 mg/kg m. c., femelles)	DSENO = 1000 ppm (230 mg/kg m. c. par jour, mâles); 8000 ppm (2583 mg/kg m. c. par jour, femelles)	Seuil avec effet nocif observable (SENO), mâles = 4000 ppm, d'après la baisse de la m. c. et l'augmentation de la masse relative du foie; SENO, femelles > 8000 ppm, d'après l'absence d'effets toxiques à la dose maximale de l'essai.
Cutanée, administration répétée, 21 jours	Rats, Wistar, 10/sexe par dose 0 et 1000 mg/kg m. c. par jour, 6 h/jour	DSENO = 1000 mg/kg par jour, mâles et femelles	SENO > 1000 mg/kg m. c. par jour, d'après l'absence de toxicité à la dose maximale de l'essai.
Régime alimentaire 90 jours	Rats, Wistar, 10/sexe par dose 0, 500, 2000, 8000 et 16 000 (0, 36, 146, 577 et 1170, mâles; 0, 43, 172, 672 et 1374, femelles)	DSENO = 2000 ppm (146 mg/kg par jour), mâles; 16 000 ppm (1374 mg/kg par jour), femelles	SENO, mâles = 8000 ppm, d'après l'augmentation de la GGTS (également observée dans d'autres études); SENO, femelles > 16 000 ppm, d'après l'absence de toxicité à la dose maximale.
Gavage 12 mois	Chiens, beagle, 4/sexe par dose; 0, 1000, 5000, 25 000 (0, 27,138, 714 mg/kg m. c. par jour, mâles; 0, 30, 146, 761 mg/kg m. c. par jour, femelles)	DSENO = 5000 ppm (138 mg/kg par jour), mâles; 25 000 ppm (761 mg/kg par jour), femelles	SENO, mâles = 25 000 ppm, d'après la diminution de la m. c., du gain de m. c. et du rendement alimentaire; SENO, femelles > 25 000 ppm, d'après l'absence de toxicité à la dose maximale.

Étude	Espèce, souche et doses	DSENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité chronique et pouvoir oncogène			
Régime alimentaire 18 mois	Souris, CrlBr, 50/sexe par dose 0, 400, 2000 et 8000 ppm (0, 60, 304 et 1305 mg/kg m. c. par jour, mâles; 0, 81, 400 et 1662 mg/kg m. c. par jour, femelles)	**Effets chroniques** DSENO = 2000 ppm (304 mg/kg m. c. par jour), mâles; 400 ppm (81 mg/kg m. c. par jour), femelles **Pouvoir oncogène** Aucun effet oncogène chez aucun sexe	SENO, mâles = 8000 ppm (1305 mg/kg m. c. par jour), d'après la diminution de la m. c. et l'amylose hépatique et surrénale SENO, femelles = 2000 ppm (400 mg/kg m. c. par jour), d'après la diminution de la m. c.. Non cancérigène chez la souris
Régime alimentaire 2 ans	Rats, Wistar, 20/sexe par dose 0, 200, 800, 8000 et 16 000 ppm (0, 9, 36, 370 et 746 mg/kg m. c., mâles; 0, 12, 48, 503 et 985 mg/kg m. c., femelles)	**Effets chroniques** DSENO = 800 ppm (36 mg/kg m. c. par jour), mâles; 800 ppm (48 mg/kg m. c. par jour), femelles. **Pouvoir oncogène** DSENO = 800 ppm (36 et 48 mg/kg m. c. resp. chez les mâles et les femelles).	SENO, mâles = 8000 ppm, d'après l'augmentation de la GGTS, l'augmentation de la masse hépatique et l'histopathologie hépatique. SENO, femelles = 8000 ppm, d'après la diminution de la m. c. et du gain de m. c., et l'histopathologie hépatique. Le SENO pour les carcinomes hépatiques chez les deux sexes est de 8000 ppm (370 et 503 mg/kg m. c. resp. chez les mâles et les femelles).
Régime alimentaire 2 ans	Rats, Wistar, 50/sexe par dose 0, 200, 800, 8000 et 16 000 ppm (0, 9, 36, 375 et 770, mâles; 0, 12, 47, 497 et 1046, femelles)	**Effets chroniques** DSENO = 800 ppm (36 et 47 mg/kg resp. chez les mâles et les femelles). **Pouvoir oncogène** DSENO = 800 ppm (36 et 47 mg/kg resp. chez les mâles et les femelles). SEO = 8000 ppm (375 et 497 mg/kg resp. chez les mâles et les femelles)	SENO, mâles = 8000 ppm (375 mg/kg m. c. par jour)*, d'après la diminution de la m. c. et les lésions hépatiques; SENO, femelles = 8000 ppm (497 mg/kg m. c.), d'après la diminution de la m. c. et du gain de m. c., et l'histopathologie hépatique. Augmentation de l'incidence des carcinomes hépatiques chez les deux sexes à 8000 ppm (375 et 497 mg/kg resp. chez les mâles et les femelles) et plus.
Neurotoxicité			
Neurotoxicité aiguë	Rats, Wistar, 10/sexe par dose 0, 500, 1000 et 2000 mg/kg m. c. par gavage	DSENO = 2000 mg/kg m. c. par jour, mâles et femelles, pas de neurotoxicité aiguë	SENO > 2000 mg/kg m. c. par jour Aucun effet sur l'activité motrice ni sur la bat. d'obs. fonct. à la dose maximale, aucun autre effet attribuable au traitement.

Étude	Espèce, souche et doses	DSENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Neurotoxicité subchronique 90 jours	Rats, Wistar, 10/sexe par dose 0, 1000, 4000 et 16 000 ppm (0, 72, 292 et 1180 mg/kg m. c. par jour) dans le régime alimentaire	DSENO (neurotoxicité) = 1180 mg/kg m. c. par jour, mâles et femelles DSENO (toxicité systémique) = 4000 ppm (292 mg/kg m. c. par jour) Pas de neurotoxicité subchronique	SENO (neurotoxicité) > 1180 mg/kg m. c. par jour. Aucun effet sur l'activité motrice ni sur la bat. d'obs. fonct. à la dose maximale. SENO (toxicité systémique) = 16 000 (1180 mg/kg m. c. par jour), d'après les réductions significatives de la m. c. et du gain de m. c.
Toxicité au niveau de la reproduction et du développement			
Reproduction sur plusieurs générations	Rats, Wistar, 25/sexe par dose F_0; 25/sexe par dose, F_1 0, 50, 1000, 4000 et 16 000 ppm (0, 4,75, 95,4, 386 et 1552,3, mâles; 0, 5,3, 104,7, 426,9 et 1696,8, femelles)	**Effets systémiques** DSENO systémique parentale = 1000 ppm (104 mg/kg m. c. par jour) **Effets sur la reproduction et le développement** DSENO = 1000 ppm (104 mg/kg m. c. par jour)	SENO pour la toxicité systémique parentale = 4000 ppm, d'après la diminution de la m. c. des animaux parentaux F_0 et F_1, la diminution de la masse rénale de F_0 et l'augmentation de la GGTS chez les mâles F_0. SENO pour la toxicité au niveau du dév. et de la repr. = 4000 ppm, d'après la diminution du poids des petits (F_{1b} et F_2) et le retard dans les phases de développement (dépliement des oreilles [F_{1b}] et du conduit auditif [F_2], ouverture des yeux[F_{1b}]). À la dose maximale, 1696 mg/kg m. c., il n'y a pas d'effet sur la fertilité ni sur la performance de reproduction.
Tératogénécité	Rats, Wistar, 25/dose 0, 100, 400 et 1000 (mg/kg m. c. par jour) par gavage	DSENO maternelle = 1000 mg/kg m. c. par jour DSENO au niveau du dév. = 1000 mg/kg m. c. par jour Pas d'effet tératogène jusqu'à la dose la plus élevée de l'essai	SENO maternel > 1000 mg/kg m. c. par jour. Pas de toxicité maternelle jusqu'à la dose la plus élevée de l'essai. SENO au niveau du dév. > 1000 mg/kg m. c. par jour. Pas de toxicité foetale ni d'effet tératogène à la dose max. de l'essai.
Tératogénécité	Lapins, Himalayan, 15/dose 0, 100, 400 et 1000 mg/kg m. c. par jour, par gavage	DSENO maternelle = 1000 mg/kg m. c. par jour DSENO au niveau du dév. = 1000 mg/kg m. c. par jour Pas d'effet tératogène jusqu'à la dose max de l'essai.	SENO maternel > 1000 mg/kg m. c. par jour. Pas de toxicité maternelle à la dose max. SENO au niveau du dév. > 1000 mg/kg m. c. par jour. Pas de toxicité foetale ni d'effet tératogène à la dose max. de l'essai.

Génotoxicité			
Étude	**Espèce, souche et doses**	**Doses utilisées**	**Effets significatifs et commentaires**
Essai d'Ames, mutation ponctuelle	*Salmonella typhimurium*, TA 98 et TA 100 *Escherichia coli*	0, 20, 100, 500, 2500 et 5000 µg/plaque ± S9	Négatif
Essai d'Ames, mutation ponctuelle	*Escherichia coli* CM 881 (WP2 trp uvrA pKM 101)	0, 20, 100, 500, 2500 et 5000 µg/plaque ± S9	Négatif
Aberrations chromosomiques chez les mammifères (*in vitro*)	Lymphocytes périphériques humains	0, 10, 20 and 40 µg/mL ± S9	Négatif
Essai de formation de micronoyaux (*in vivo*)	Souris CrlBr (5/sexe par dose), dose unique par voie intrapéritonéale	0, 500, 1000 et 2000 mg/kg m. c. avec récolte des cellules à 16, 24, 48 et 72 h après le traitement	Négatif pour les micronoyaux, signes cliniques de toxicité pour toutes les doses après 30 minutes.
Synthèse d'ADN non programmée *in vitro* (dommage à l'ADN et réparation de l'ADN)	Hépatocytes de rats (Wistar)	0,33, 1,0, 3,33, 10,0, 33,3 et 100,0 µg/mL	Négatif
Synthèse d'ADN non programmée *ex vivo* (dommage à l'ADN et réparation de l'ADN)	Rats, Wistar, gavage par dose orale unique	0, 20, 200 et 1000 mg/kg m. c.	Négatif
Synthèse d'ADN non programmée *ex vivo* (dommage à l'ADN et réparation de l'ADN)	Rats, Wistar, 3/groupe, trois semaines de régime alimentaire	0, 200 et 16 000 ppm (0, 4,79 et 441,87 mg/kg m. c.)	Négatif
Cytogénétique chez les mammifères (*in vitro*)	CHO/HGPRT	0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0 et 100,0 µg/mL ± S9 ou 1,0, 2,15, 4,64, 10,0, 21,5, 46,4 et 100,0 µg/mL ± S9	Négatif

Études spéciales			
Étude	**Espèce, souche et doses**	**DSENO (mg/kg m. c. par jour)**	**Organes cibles, effets significatifs et commentaires**
Prolifération hépatocytaire en phase S (dose unique)	Rats, Wistar, 3 mâles/dose 0, 20, 200 et 1000 mg/kg m. c. par gavage	DSENO = 20 mg/kg m. c., augmentation de la prolifération hépatocytaire à 200 mg/kg m. c. et plus	SENO = 200 mg/kg m. c., d'après la multiplication par deux de la prolifération en phase S à 200 mg/kg m. c. par jour et plus, après trois semaines.
Prolifération hépatocytaire en phase S (adm. de la dose pendant 3 semaines)	Rats, Wistar, jeunes adultes, 3–5/dose 0, 200 et 16 000 ppm (0, 15 et 1140 mg/kg m. c. par jour) dans le régime alimentaire.	DSENO = 200 ppm (15 mg/kg m. c.), multiplication par 2–3 de la prolifération hépatocytaire à 1140 mg/kg m. c.	SENO = 16 000 ppm (1140 mg/kg m. c. par jour), d'après l'augmentation de la prolifération hépatocytaire en phase S.
Prolifération hépatocytaire en phase S (adm. de la dose pendant 3 sem. puis rétablissement pendant 2 sem.) (rapport JMRP)	Rats, Wistar, âgés de 16 mois, 3–5/dose 0, 200 et 16 000 ppm mg/kg m. c. par jour) dans le régime alimentaire	DSENO = 200 ppm (15 mg/kg m. c.), multiplication par 2–3 de la prolifération hépatocytaire à 1140 mg/kg m. c.	SENO = 16 000 ppm (1140 mg/kg m. c. par jour), d'après la hausse de la prolifération en phase S. L'induction en phase S est réversible pendant la période de rétablissement.

Étude	Espèce, souche et doses	DSENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs et commentaires
Initiation tumorale	Rats, Wistar, 10/sexe 2388 mg/kg m. c. par gavage	DSENO (initiation tumorale) > 2388 mg/kg m. c. N'est pas un initiateur tumoral	SENO > 2388 mg/kg m. c. (initiation tumorale) Pas d'augmentation du nombre de foyers hépatiques positifs en glutatione S-transférase, forme placentaire (GST-P)
Promotion tumorale	Rats, Fischer, à 0, 200, 800, 8000 et 16 000 ppm (0, 10,7, 42,5, 430 et 886 mg/kg m. c. par jour), pendant 6 jours par le régime alimentaire.	DSENO (promotion tumorale) = 800 ppm (42,5 mg/kg m. c. par jour) Possible promoteur tumoral	SENO (promotion tumorale) = 8000 ppm (430 mg/kg m. c. par jour), d'après l'augmentation, attribuable au traitement, des foyers positifs en GST-P à 8000 ppm et plus.

Recommandation pour la DJA dans le cas des effets toxicologiques non cancérigènes.
La DJA est de 0,36 mg/kg m. c. par jour, d'après une DSENO de 36 mg/kg m. c. par jour, obtenue grâce à une étude de deux ans avec des rats et en appliquant un facteur d'incertitude de 100.

valeur Q_1* — La valeur Q_1* assignée par l'EPA (États-Unis) pour le krésoxim-méthyl est de $2{,}90 \times 10^{-3}$, d'après les taux de tumeurs hépatiques chez les rats femelles de l'étude d'oncogénécité de deux ans (Federal Register, vol. 64, no. 111, June 10, 1999).

DAR : — Une DAR (dose aiguë de référence) a été jugée nécessaire. Aucun effet toxicologique aigu n'a été retenu, vu qu'aucun effet nocif attribuable à une exposition unique n'a été caractérisé ni dans les études de toxicité à court terme, ni dans l'étude de neurotoxicité aiguë chez les rats, ni dans les études de toxicité au niveau du développement chez le rat et le lapin.

Annexe II — Nature des résidus de krésoxim-méthyl dans les animaux et les végétaux

Métabolisme des plantes
Le composé initial non modifié représentait une fraction significative des résidus dans le blé, les raisins et les pommes Mutsu, mais non dans les pommes Macintosh. De plus, les différences de nature quantitative dans les résidus ont été caractérisées grâce à une comparaison des deux études sur le métabolisme des pommes.
Le RP dans les pommes a été défini comme étant le composé initial, 490M1, 490M2 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose) et 490M9 (à l'état libre et sous forme conjuguée avec le glucose)

Matrice	Dose totale (kg m. a./ha)	Délai d'attente avant récolte (DA) (jours)	Conc. du résidu radioactif total, sous forme de ^{14}C-krésoxim-méthyl
Pommes (MacIntosh)	3,91	14	0,69 ppm
Pommes (Mutsu)	2,4	14	0,32 ppm

Essais avec rotations culturales en milieu clos
Sans objet

Méthode d'analyse de plusieurs résidus
Les taux de récupération de résidus de krésoxim-méthyl dans les raisins varient de 83 à 106 % avec des conc. de dopage de 0,05–0,5 ppm et en utilisant les protocoles D et E. Les taux de récupération dans le boeuf haché varient de 107 à 121 % aux mêmes conc. de dopage, mais avec le protocole F.

Méthode d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux
Méthode 350/3-US d'obtention de données : CLHP avec détection dans l'UV (LQ = 0,05 ppm par analyte; LD = 0,025 ppm par analyte).

Matrice	Pommes	Jus de pommes	Raisins	Vin, jus (moût) et marc de raisins	Pacanes
Dopage (ppm)	0,05–5,0	0,05–5,0	0,05–5,0	0,05–5,0	0,05–0,15
Récup. moyenne (%)	81–105	74–98	70–105	76–100	90–130

Validation interlaboratoire
Les validations interlaboratoires indiquent une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité

Acceptabilité comme méthode pour vérifier si la loi est bien observée.
Recommandé. Équivalence entre la méthode de vérification de l'observation de la loi et la méthode d'obtention de données.

Essais de stabilité lors de l'entreposage au congélateur
Les études du métabolisme ont montré que les résidus de krésoxim-méthyl sont stables dans les échantillons homogénéisés de pomme et de raisins, conservés à moins de –5 °C pendant respectivement 30 et 34 mois. La stabilité des résidus de krésoxim-méthyl mesurée grâce aux études sur la stabilité lors de l'entreposage au congélateur est illustrée ci-dessous.

Matrice	Période d'entreposage (mois)	Température (°C)	Dopage (ppm)	Récupération corrigée dans les échantillons entreposés (%)
pommes	1–24	–20	1	98

Essais de stabilité lors de l'entreposage au congélateur
Les études du métabolisme ont montré que les résidus de krésoxim-méthyl sont stables dans les échantillons homogénéisés de pomme et de raisins, conservés à moins de –5 °C pendant respectivement 30 et 34 mois. La stabilité des résidus de krésoxim-méthyl mesurée grâce aux études sur la stabilité lors de l'entreposage au congélateur est illustrée ci-dessous.

Matrice	Période d'entreposage (mois)	Température (°C)	Dopage (ppm)	Récupération corrigée dans les échantillons entreposés (%)
pommes	2–12	moins de –10	0,34–1,0	80–118
marc de pommes frais	2–12	moins de –10	1	84–102
jus de pommes	2–12	moins de –10	1	78–105
raisins	2–12	moins de –10	1	92–114
raisins	2–9	moins de –10	0,34–0,52	75–118
pacanes	2–6	moins de –10	1	97–100
pacanes	6	moins de –10	0,25–0,47	82–90

Métabolisme chez les animaux
Chez les chèvres, le krésoxim-méthyl est largement métabolisé, les principaux métabolites étant le 490M1, le 490M2 et le 490M9. Il n'y a que peu ou pas de composé initial dans les tissus.
Le RP a été défini comme étant le krésoxim-méthyl, le 490M1, le 490M2 et le 490M9.

Matrice	Dose administrée (mg/kg m. c. par jour)	Pourcentage de dose administrée (ppm)
Tissus	0,25, 0,31, 25,0	< 0,10–0,11 (0,19–21,41)
Lait	0,25, 0,31, 25,0	0,03 – < 0,10 (0,003–0,191)
Fèces	0,25, 0,31, 25,0	18–25
Urine	0,25, 0,31, 25,0	59–70

Méthode d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale
Méthode 354/1-US d'obtention de données pour le lait : CLHP avec détection dans l'UV (LQ = 0,002 ppm par analyte; LD = 0,001 ppm par analyte).

Matrice	Lait entier
Dopage (ppm)	0,002–0,1
Taux moyens de récupération (%)	67–118
CV (%)	2,3–23,0

Validation interlaboratoire
Les validations interlaboratoires indiquent une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité

Acceptabilité comme méthode pour vérifier si la loi est bien observée.
Recommandé. Équivalence entre la méthode de vérification de l'observation de la loi et la méthode d'obtention de données.

Méthode 354/2 d'obtention de données pour tissus d'animaux : CLHP avec détection dans l'UV (LQ = 0,01 ppm par analyte; LD = 0,002 ppm par analyte).

Matrice	Muscle squelettique	Foie	Reins	Tissus adipeux
Dopage (ppm)	0,01–1,0	0,01–1,0	0,01–1,0	0,01–1,0
Taux moyens de récupération (%)	80–96	72–97	69–118	53–109
CV (%)	3,3–14,8	3,4–19,1	8,5–30,3	8,9–26,9

Validation interlaboratoire
Les validations interlaboratoires indiquent une fiabilité et une reproductibilité bonnes pour le muscle squelettique et le foie, mais médiocres pour les reins et les tissus adipeux.

Acceptabilité comme méthode pour vérifier si la loi est bien observée.
Non recommandé (la méthode d'analyse de plusieurs résidus est recommandée pour les tissus d'animaux).

Essais de stabilité lors de l'entreposage au congélateur

Matrice	Période d'entreposage (mois)	Température (°C)	Dopage (ppm)	Récupération corrigée dans les échantillons entreposés (%)
Lait	12	moins de –20	0,02	108–113
Foie	13	moins de –20	0,10–0,12	67–77
Reins	13	moins de –20	0,10–0,12	67–101
Muscle squelettique	13	moins de –20	0,10–0,12	90–94
Tissus adipeux sous-cutanés	13	moins de –20	0,10–0,12	82–95

Étude par le régime alimentaire du bétail
Administration pendant 28-29 jours à des vaches laitières en lactation de krésoxim-méthyl à raison de 0, 6, 18 ou 60 ppm dans le prémélange.

Dose (mg/kg par jour)	Concentration résiduelle maximale mesurée (ppm)					
	Lait entier	Tissus adipeux péritonéaux	Tissus adipeux sous-cutanés	Muscle squelettique	Reins	Foie
6	< 0,002	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,034	nd
18	< 0,004	0,041	< 0,01	< 0,01	0,156	0,08
60	< 0,004	0,134	0,03	< 0,01	0,387	0,04

Étude par le régime alimentaire du bétail de la poule
Comme il n'y a pas d'aliments pour la volaille associés à cette demande, aucune information sur l'importance des résidus de krésoxim-méthyl dans ce type de denrée n'a été requise

Nombre d'essais pour les résidus sur le terrain, par région

Zones	1	0,04	2	5	0,208	5B	9	10	11	Total
Requis	1	1		4		3			3	12
Présentés	4		2		4		2	2	6	20

Essais supervisés pour les résidus sur les pommes

Denrée et fraction analysée	Formulation	Application			DA (jours)	Max. mesurés (ppm) de résidus (plusieurs données ponctuelles par échantillon)
		Nomb.	Dose totale (kg m. a./ha)	% BPA		
Essais (États-Unis)						
Pommes	490 02F	8	0,9	100	30	0,22
	490 02F	152	0,88	98	30	0,43
	490 02F	16	0,88	98	10, 20	0,35
	490 02F	16	0,88	98	40, 60	0,15

Études sur la transformation
Les pommes ont été traitées à 4,48 kg m. a./ha (5 × BPA) avec un délai d'attente de 30 jours. Les raisins ont été traités à 2,69 kg m. a./ha (3× BPA des É.-U.) avec un DA de 14 jours.

Matrice	Facteur de concentration	Résidus prévus (ppm)	LMR proposée
pomme entière	—	< 0,5	0,5
jus de pommes	0,2	< 0,15	0,15
raisin entier	—	< 0,8	1
jus de raisins	0,8	0,6	1
raisins secs	1,6	1,3	1,5

Évaluation du risque de cancer alimentaire
Elle utilise le logiciel DEEM[MD] (Version 6.77) et les données de consommation alimentaire du 1994–1996 Continuing Survey of Food Intake by Individuals (Q_1^* = 0,0029 mg/kg m. c.), le niveau II avec les moyennes résiduelles pour les PAB, les LMR proposées pour les produits de transformation et la CEP pour l'eau potable

	Toutes les populations aux É.-U.	Tous les petits (< 1 an)	Enfants (1–6 ans)	Enfants (7–12 ans)	Enfants (13–19 ans)	Adultes (20 ans et plus)	Aînés (55 ans et plus)
Risque sur toute la durée de vie	$3,0 \times 10^{-6}$	$8,2 \times 10^{-6}$	$8,9 \times 10^{-6}$	$3,4 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$

Aucune évaluation du risque alimentaire aigu n'a été effectuée, vu qu'aucun risque d'exposition aiguë n'a été caractérisé dans l'évaluation toxicologique.		
LMR proposées		
Denrée	LMR canadienne proposée (ppm)	LMR (*tolerance*) (ppm) aux É.-U.
Pommes	0,5	0,5
Raisins	1	1
Pacanes	0,15	0,15
Jus de pommes	0,15	Aucune
Raisins secs	1,5	1,5
Viande et sous-produits de la viande de boeuf, de chèvre, de porc, de cheval et d'agneau	0,03	0,01
Lait	0,004	Aucune

Annexe III Tableaux récapitulatifs des évaluations environnementales

Tableau 1 Résumé sur les données de transformation et de mobilité pour le krésoxim-méthyl et la préparation commerciale

Rubrique	Valeur	Commentaires
Sol : krésoxim-méthyl		
Phototransformation sur le sol (25 °C)	$t_{½}$ = 70,4 jours*	N'est pas une voie importante de transformation
Biotransformation dans un sol aérobie	Étiquette A : TD_{50} ~ 15 h Étiquette B : TD_{50} = 4,7 jours	Le krésoxim-méthyl n'est pas persistant
Mobilité (adsorption ou désorption)	Loam : coefficient d'adsorption du carbone organique (K_{oc}) = 249 mL/g de carbone organique (CO)	Mobilité de faible à modérée dans le loam
	Sable K_{oc} = 320 mL/g CO	Mobilité de modérée à élevée dans le sable
	Sable loameux : K_{oc} = 541 mL/g CO	Mobilité de faible à modérée dans le sable loameux
	Argile : K_{oc} = 567 mL/g CO	Faible mobilité dans l'argile
Sol : préparation commerciale		
Dissipation au champ, Canada (0,26 kg m. a./ha) × quatre applications	Nouvelle-Écosse : TD_{50} = 1 jour Ontario : TD_{50} < 1 jour Colombie-Britannique : TD_{50} = 11 jours	Le Sovran est non persistant dans le sol dans les conditions au champ
Dissipation au champ, É.-U. (0,269 kg m. a./ha) × quatre applications	New York : TD_{50} = 4,5 h Oregon : TD_{50} = 2,9 jours Californie : TD_{50} < 1 h	Le Sovran est non persistant dans le sol dans les conditions au champ
Eau : krésoxim-méthyl		
Hydrolyse (25 °C)	pH 5 : $t_{½}$ = 874 jours pH 7 : $t_{½}$ = 32 jours pH 9 : $t_{½}$ = 9 h	Principale voie de transformation à pH 9
Phototransformation dans l'eau	Étiquette A : $t_{½}$ = 14,8 jours* Étiquette B : $t_{½}$ = 59,6 jours*	N'est pas une voie principale de transformation
Biotransformation dans l'eau et les sédiments aérobies	Système de loam : TD_{50} =1,5 jour Système de sable : TD_{50} =1,6 jour	Le krésoxim-méthyl n'est pas persistant
Biotransformation dans l'eau et les sédiments anaérobies	Étiquette A : TD_{50} = 0,9 jour Étiquette B : TD_{50} = 1,3 jour	Le krésoxim-méthyl n'est pas persistant

* Sous la lumière pendant 12 h et à l'obscurité pendant 12 h

Tableau 2 **Résumé des données de transformation et de mobilité pour le principal produit de transformation, BF 490-1**

Rubrique	Valeur	Commentaires
Sol		
Biotransformation dans un sol aérobie	Étiquette A : TD_{50} =131 jours Étiquette B : TD_{50} = 58,8 jours	Modérément persistant
Mobilité dans les sols des É.-U. (adsorption et désorption)	Loam : K_{oc} = 33 mL/g CO	Mobilité élevée à très élevée dans le loam
	Sable : K_{oc} non déterminé	Mobilité élevée signalée dans le sable
	Sable loameux : K_{oc} = 69 mL/g CO	Mobilité élevée à très élevée dans le sable loameux
	Argile : K_{oc} = 44 mL/g CO	Mobilité élevée à très élevée dans l'argile
Mobilité dans les sols standards allemands (adsorption et désorption)	Loam sableux avec faible teneur en CO : K_{oc} non déterminé	Mobilité très élevée dans les sols de loam sableux à faible teneur en CO (0,90 %)
	Loam sableux avec teneur élevée en CO : K_{oc} = 24 mL/g CO	Mobilité élevée à très élevée dans les sols à loam sableux avec teneur élevée en CO (2.60 %)
	Sable loameux : K_{oc} non déterminé	Mobilité très élevée dans le sable loameux
	Loam argileux : K_{oc} = 17 mL/g CO	Mobilité élevée à très élevée dans le loam argileux
Mobilité (lessivage)	non déterminée	Mobilité élevée dans les vieux sols
Dissipation au champ, au Canada (0,26 kg m. a./ha) × quatre applications	Nouvelle-Écosse : TD_{50} = 55 jours Ontario : TD_{50} = 35 jours Colombie-Britannique : TD_{50} = 56 jours	Le BF 490-1 est modérément persistant dans le sol, dans les conditions au champ
Eau		
Biotransformation dans l'eau et les sédiments aérobies	Système de loam : TD_{50} ~ 462 jours Système de sable : TD_{50} » 100 jours	Modérément persistant à persistant
Biotransformation dans l'eau et les sédiments anaérobies	Étiquette A : TD_{50} = 187 jours Étiquette B : TD_{50} = 247 jours	Persistant

Tableau 3 **Concentrations environnementales prévues (mg m. a./kg de masse sèche) de krésoxim-méthyl sur les sources alimentaires et dans le régime alimentaire de l'avifaune et des mammifères immédiatement après quatre applications à la dose maximale canadienne de l'étiquette, soit 0,225 kg m. a./ha (pas de transformation)**

Organisme	Aliment	% du régime alimentaire	CEP		
			Type d'aliment	Chacun	Total
Colin de Virginie	petits insectes cultures fourragères grains	30 15 55	178 253 30,4	53,4 38,0 16,7	108
Canard colvert	grands arthropodes grains	30 70	30,4 30,4	9,12 21,3	30,4
Souris	graminées courtes grains et semences feuilles et légumes feuilles	25 50 25	636 30,4 111	159 15,2 277	451
Rat	graminées courtes grains et semences grands insectes	70 20 10	636 30,4 30,4	445 6,08 3,04	454

Tableau 4 **Résumé des effets du krésoxim-méthyl sur les espèces terrestres non ciblées**

Organisme	Organisme et étude	CSEO ou DSEO	CL_{50} ou DL_{50}	Interprétation et commentaires
Avifaune	Colin de Virginie; toxicité orale aiguë	DSEO = 2150 mg m. a./kg m. c.	DL_{50} > 2150 mg m. a./kg m. c.	pratiquement non toxique*
	Colin de Virginie; toxicité alim. aiguë	CSEO = 5000 mg m. a./kg d'aliments	CL_{50} > 5000 mg m. a./kg d'aliments	pratiquement non toxique*
	Canard colvert; toxicité alim. aiguë	CSEO = 5000 mg m. a./kg d'aliments	CL_{50} > 5000 mg m. a./kg d'aliments	pratiquement non toxique*
	Colin de Virginie; reproduction	SENO = 50 mg m. a./kg d'aliments DSEO non déterminée	non calculée	effets observés
	Canard colvert; reproduction	SEO = 500 mg m. a./ kg d'aliments DSEO = 100 mg m. a./ kg d'aliments	non calculée	—
Mammifères	rat; toxicité orale aiguë	SO	DL_{50} > 5000 mg m. a./kg m. c.	faible toxicité aiguë
	rat exposé à PC; toxicité orale aiguë	SO	DL_{50} > 5000 mg m. a./kg m. c.	faible toxicité aiguë
	souris; régime alimentaire, 90 jours	DSENO = 1000 mg/kg masse sèche d'aliments, mâles; 8000 mg/kg masse sèche, femelles	SO	augmentation de la masse relative du foie chez les mâles
	rat; régime alimentaire, 90 jours	DSENO = 2000 mg/kg masse sèche d'aliments, mâles; 16 000 mg/kg masse sèche d'aliments, femelles	SO	augmentation des conc. de la GGTS chez les mâles
	rat; reproduction sur plusieurs générations	Effets systémiques DSENO = 104 mg/kg m. c. par jour, femelles Effets sur reproduction DSENO = 1552,3 mg/kg m. c. par jour, mâles; 1696,8 mg/kg m. c. par jour, femelles	SO	diminution de la masse des reins, du corps et des petits; augmentation de la conc. de GGTS, mâles; retard dans les repères-jalons du développement
Invertébrés	lombrics; toxic. aiguë	≥ 937 mg m. a./ kg	> 937 mg m. a./ kg	—
	lombrics; exposition aiguë à BF 490-1	≥1000 mg BF 490-1/kg	> 1000 mg BF 490-1/kg	—
	lombrics; exposition aiguë à la PC	250 mg PC/kg	644 mg PC/kg	—
	abeilles domestiques; contact aigu	0–25 μg m. a./abeille	> 25 μg m. a./abeille	relativement non toxique**
	abeilles dom.; contact aigu avec la PC	413,5 μg EP/abeille	> 413,5 μg PC/abeille	relativement non toxique**
	abeilles dom.; toxicité orale aiguë avec PC (deux études)	1) non communiquée 2) 410 μg PC/abeille	1) > 98 μg PC/abeille 2) > 410 μgPC/abeille	relativement non toxique**

Organisme	Organisme et étude	CSEO ou DSEO	CL_{50} ou DL_{50}	Interprétation et commentaires
	prédateurs et parasites	non déterminée	non déterminée	mortalité, réduction de la fertilité, moins de progéniture, rétablissement variable
Végétaux terrestres	soya, laitue, radis, tomate, concombre, chou, avoine, seigle, maïs, oignon; germination des semences, survie des semis, hauteur, masse sèche des végétaux (3 études)	1) non déterminée 2) 400 g m. a./ha 3) 390 g m. a./ha	1) non déterminée 2) concentration efficace contre 25 % des organismes de l'essai (CE_{25}) = 360 g m. a./ha 3) CE_{25} > 390 g m. a./ha	réduction significative de la masse sèche de la laitue

* Selon le mode de classification de l'EPA (États-Unis)
** Classification selon Atkins et al., 1981

Tableau 5 Résumé des effets du krésoxim-méthyl sur les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Organisme et étude	CSEO	CL_{50} or CE_{50}	Interprétation et commentaires
Invertébrés d'eau douce	*Daphnia magna*; 48-h, renouvellement continu	160 µg m. a./L	332 µg m. a./L	très toxique*
	Daphnia magna; aiguë, statique, avec BF 490-1	non calculée	> 100 mg BF 490-1/L	pratiquement non toxique*
	Daphnia magna; 21 jours	55–107 µg m. a./L	non calculée	effet sur la reproduction à des concentrations supérieures à 107 µg m. a./L
Poissons d'eau douce	Truite-arc-en-ciel; aiguë, renouvellement continu	104 µg m. a./L	190 µg m. a./L	très toxique*
	Truite-arc-en-ciel; aiguë, statique, avec BF 490-1	102 mg BF 490-1/L	> 102 mg BF 490-1/L	pratiquement non toxique*
	Crapet arlequin: aiguë, renouvellement continu	388 µg m. a./L	499 µg m. a./L	très toxique*
	Tête-de-boule, toxicité aux premiers stades de la vie	87 µg m. a./L (survie des larves et croissance)	> 87 µg m. a./L	la survie à la dose maximale (160 µg/L) est significative-ment inférieure à celle des témoins
	Truite-arc-en-ciel; étude de bioaccumulation, renouvellement continu	SO	SO	la bioconcentration de BAS 490 F est peu probable
Algues d'eau douce	*Navicula pelliculosa* (diatomée); Niveau II	12 µg m. a./L	29,2 µg m. a./L	—
	Selenastrum capricornutum (algue verte); Niveau II	12,2 µg m. a./L	59,4 µg m. a./L	—
	Anabaena flos-aquae (algue bleue); Niveau II	295 µg m. a./L	> 295 µg m. a./L	—
Plantes vasculaires	*Lemna gibba* (lenticule); Niveau II	288 µg m. a./L	> 288 µg m. a./L	—

* Selon le mode de classification de l'EPA (États-Unis)

Tableau 6 Résumé de l'évaluation du risque pour les espèces terrestres non ciblées

Organisme	Type d'étude	CSEO ou DSEO	CEP	Marge de sécurité	Commentaires
Lombrics	sol artificiel	937 mg m. a./kg de sol	0,20 mg m. a./kg de sol	4690	aucun risque
Abeilles	aiguë,contact	28 kg m. a./ha	0,90 kg m. a./ha	31,1	aucun risque
Acariens prédateurs	Exposition au lab.	107,1 g PC/ha	1350 g PC/ha	0,079	risque potentiel
Coccinelles	Exposition au lab.	25 g PC/ha	1800 g PC/ha	10,014	risque potentiel
Colin de Virginie	orale, aiguë	2150 mg m. a./kg m. c.	108 mg m. a./kg de masse sèche	204 jours	aucun risque
	alimentaire, aiguë	5000 mg m. a./kg de masse sèche	108 mg m. a./kg de masse sèche	46,3	aucun risque
	reproduction, chronique	50 mg m. a./kg de masse sèche (SENO)	108 mg m. a./kg de masse sèche	sans objet	aucun risque, d'après les modes d'exposition et d'utilisation et le taux de transform.
Canard colvert	alimentaire, aiguë	5000 mg m. a./kg de masse sèche	30,44 mg m. a./kg de masse sèche	164	aucun risque
	reproduction, chronique	100 mg m. a./kg de masse sèche	30,44 mg m. a./kg de masse sèche	3,29	aucun risque
Rats	toxicité orale aiguë	5000 mg m. a./kg m. c.	454 mg m. a./kg de masse sèche	> 220 jours	aucun risque
	aliments, 90 jours (mâle)	2000 mg m. a./kg de masse sèche		4,4	aucun risque
	aliments, 90 jours (fem.)	16 000 mg m. a./kg de masse sèche		35,2	aucun risque
	reproduction, chronique	1000 mg m. a./kg de masse sèche		2,2	aucun risque
Souris	aliments, 90 jours (mâle)	1000 mg m. a./kg de masse sèche	451 mg m. a./kg de masse sèche	2,2	aucun risque
	aliments, 90 jours (fem.)	8000 mg m. a./kg de masse sèche		17,7	aucun risque
Végétaux terrestres non ciblés (laitue)	Niveau II	0,36 kg m. a./ha (CE_{25})	0,90 kg m. a./ha	0,4	risque potentiel en l'absence de mesures d'atténuation

Note 1 : Pour les acariens prédateurs, la CSEO a été évaluée à 10 % de la CL_{50} calculée à partir d'un modèle de régression linéaire, basé sur la mortalité d'acariens adultes d'Ufer1994 et Kühner 1993 ($R^2 = 0,72$). La CEP pour les acariens prédateurs a été déterminée après trois applications de la PC à raison de 450 g PC/ha pendant toute la durée de vie adulte, soit environ 20 jours (Kain and Nyrop 1995, Weeden et al. 1998).

Note 2 : Pour les coccinelles, la CSEO a été évaluée à 10 % de la CE_{50}, par calcul à partir d'une baisse de 60 % de la fertilité correspondant à une dose de 300 g PC/ha, en supposant une représentation linéaire pour la dose–réponse. La CEP pour les coccinelles est la dose maximale saisonnière, en effet pendant la durée de vie prévue de la coccinelle adulte, soit de plusieurs semaines à quelques mois (Hoffmann and Frodsham 1993), l'adulte pourrait être exposé aux quatre applications maximales recommandées pour la PC (1800 g PC/ha).

Note 3 : L'évaluation du risque constitué par le krésoxim-méthyl pour les mammifères sauvages est basée sur l'évaluation faite dans le cadre des études faites sur la toxicité pour les mammifères par la Division de l'évaluation de la santé.

Note 4 : Pour les études de toxicité aiguë avec les oiseaux et les mammifères, la marge de sécurité est donnée en jours. Les valeurs DL_{50} et CSEO ainsi que la consommation alimentaire et les masses corporelles moyennes des animaux témoins ont servi à déterminer le temps nécessaire pour un animal sauvage d'accumuler une dose toxique de krésoxim-méthyl lorsqu'il est exposé à des sources alimentaires qui sont contaminées par ce produit.

Tableau 7 Résumé de l'évaluation du risque pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Type d'étude	CSEO ou DSEO	CEP	Marge de sécurité	Commentaires
Invertébrés d'eau douce non ciblés (*Daphnia magna*)	chronique, renouvellement continu	0,055 mg m. a./L	0,08 mg m. a./L	0,69	risque potentiel en l'absence de mesures d'atténuation
Poisson (tête-de-boule)	toxicité aux premiers stades de la vie	0,087 mg m. a./L	0,08 mg m. a./L	1,1	aucun risque
Algues (diatomée d'eau douce)	Niveau II	0,012 mg m. a./L	0,08 mg m. a./L	0,15	risque potentiel en l'absence de mesures d'atténuation
Plantes aquatiques vasculaires (lenticule)	Niveau II	0,288 mg m. a./L	0,08 mg m. a./L	3,6	aucun risque

Références pour l'annexe III

Atkins, E.L., Kellum, D. and Atkins, K.W. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management strategies. University of California Division of Agricultural Sciences Leaflet No. 2883. 22 pp.

Hoffmann, M.P. and Frodsham, A.C. 1993. *Coccinella septempunctata* (Coleoptera: Coccinellidae). *In* Biological control: a guide to natural enemies in North America. Cornell University. From M.P. Hoffmann and A.C. Frodsham. 1993. Natural enemies of vegetable insect pests. Cooperative Extension, Cornell University, Ithaca, N.Y. http://www.nysaes.cornell.edu/ent/biocontrol/predators/c7.html. Accès au site le 1er sept.1999.

Kain, D.P. and Nyrop, J.P. 1995. Predatory mites: *Typhlodromus pyri* (Scheuten), *Amblyseius fallacis* (German), *Typhlodromus occidentalis* (Nesbitt) (Acari: Phytoseiidae), and *Zetzellia mali* (Ewing) (Acari: Stigmaeidae). Insect Identification Sheet No. 123. http://www.nysaes.cornell.edu/ipmnet/ny/fruits/FruitFS/predmites.html. Accès au site le 1er sept.1999.

Kühner, C. 1993. Study of the side effects of BAS 490 02 F on the predatory mite *Typhlodromus pyri*, SCHEUTEN: (Ascari Phytoseiidae) in the laboratory. Arbeitsgemeinschaft, GAB Biotechnologie GmbH und IFU Umweltanalytik GmbH, Eutinger, Germany, Dec. 15, 1993, BASF Canada, Inc., Toronto, Ontario, BASF Reg. Doc. No. 93/11615. 23 pp. Non publié. Présenté au Canada le 28 juillet 1997, CODO 9.2.5.

Ufer, A. 1994. Mortality of different life stages of the predatory mite *Typhlodromus pyri* Scheuten (Phytoseiidae) after treatment with BAS 490 02 F. BASF Aktiengesellschaft, Limburgerhof, Germany, November 1994, BASF Canada, Inc., Toronto, Ontario, BASF Reg. Doc. No. 94/11069, 16 pp. Non publié. Présenté au Canada le 28 juillet 1997, CODO 9.2.5.

Weeden, X., Shelton, X. and Hoffman, X. (eds.). 1998. *Galendromu* (=*Typhlodromus*) *pyri* (Acarina: Phytoseiidae) *In* Biological control: a guide to natural enemies in North America. Cornell University. Adapted from D. Kain and J. Nyrop (1995). Predatory mites. Insect Identification Fact Sheet No. 23. Cooperative Extension, Cornell University, Ithaca, N.Y. http://www.nysaes.cornell.edu/ent/biocontrol/predators/galpyri.html. Accès au site le 1er sept.1999.